

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1922

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jacques LAVEDAN

Né le 4 Avril 1887 à Boulogne-sur-Seine
Chef de Laboratoire à l'Hôpital Saint-Antoine
Boursier de l'Association pour l'extension
des études pastoriennes
au Laboratoire du Radium (Institut Pasteur)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE

DE LA

LEUCÉMIE EMBRYONNAIRE

Leucémie aiguë des classiques

Président : M. CH. ACHARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE

LOUIS ARNETTE

2 RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1922

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jacques LAVEDAN

Né le 4 Avril 1887 à Boulogne-sur-Seine
Chef de Laboratoire à l'Hôpital Saint-Antoine
Boursier de l'Association pour l'extension
des études pastoriennes
au Laboratoire du Radium (Institut Pasteur)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE

DE LA

LEUCÉMIE EMBRYONNAIRE

Leucémie aiguë des classiques



Président : M. CH. ACHARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE

LOUIS ARNETTE

2 RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1922

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER

ASSESSSEUR : M. POUCHET

PROFESSEURS.

MM.

Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique Médicale	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	Marcel LABBE
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Clinique thérapeutique chirurgicale.	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
	ACHARD
Clinique médicale	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale.	GOSSET
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique	J. L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile.	Aug. BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino laryngologie	SEBILEAU

Agrégés en exercice

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LEMIERRE	BETTERER
BASSET	GARNIER	LEOUEUX	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBOLLET	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LERI	ROU-SY
BRANCA	GUILLEMINOT	Le LORIER	ROUVIERE
CAMUS	GUENIOT	LEVY SOLAL	SCHWARTZ A.
CHIRAY	GUILLAIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCOLOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE (HENRI)	MULON	VILLARET
DESMAREST	LAIGNEU-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRE	LANGLOIS	PHILBERT	

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

AUX MIENS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. ACHARD

Professeur de clinique médicale à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

AU DOCTEUR AM. COYON
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine
Chevalier de la Légion d'Honneur

AU DOCTEUR J. JOLLY

AU DOCTEUR LÉON TIXIER
Médecin des hôpitaux de Paris

*En témoignage de gratitude pour l'aide
qu'il m'a apportée en des heures dif-
ficiles.*

AU DOCTEUR LOUIS RAMOND
Médecin de la Maison municipale de Santé
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES. MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

INTRODUCTION

Peu de questions ont été aussi étudiées que celle de la leucémie aiguë, dans ces dernières années. En des travaux multiples, cliniciens et hématologistes ont tenté sinon d'apporter une solution à un problème qui apparaît comme un des plus complexes de la pathologie sanguine, du moins de préciser certains de ses aspects. Les observations accumulées ont fixé dans ses grandes lignes l'allure clinique de l'affection, encore que son polymorphisme soit tel qu'on puisse se demander si plutôt qu'une entité morbide elle ne représente pas essentiellement une réaction hématologique commune à toute une série d'états morbides. Les recherches anatomo-pathologiques et histo-pathologiques, si elles n'ont pas mené, en dépit des espoirs conçus, à la solution étiologique, ont assis sur des bases solides la connaissance des lésions déterminées par le processus leucémique. Par contre, bien des points n'ont pu être élucidés. L'étiologie de l'affection reste obscure, sa pathogénie inconnue et le problème étiologique qu'elle soulève, après d'innombrables controverses, prête encore à discussion.

Nous n'avons pas eu l'intention, dans ce travail, d'apporter une étude d'ensemble sur la leucémie aiguë. Boudet, il y a plus de dix ans, a écrit, sur ce sujet, une thèse remarquable, à laquelle il n'y a aujourd'hui que fort peu à ajouter et moins encore à modifier. Mais, ayant eu la bonne fortune d'observer deux cas, nous nous sommes efforcé d'en faire l'étude hématologique complète.

Les caractères physiques, chimiques et biologiques du sang dans la leucémie aiguë ayant paru longtemps secondaires, les travaux qui leur ont été consacrés sont relativement peu nombreux. Nous avons essayé de les résumer en contrôlant toutes les fois que nous avons pu les conclusions apportées par les différents expérimentateurs. Nous avons surtout tenté d'apporter une contribution personnelle à l'étude encore à peine ébauchée du pouvoir leucocytaire du sérum chez les malades atteints de leucémie aiguë.

Au point de vue des cellules sanguines nous nous sommes efforcé de préciser tout d'abord les modifications portant sur les hémoblastes. Dépouillant de très nombreuses observations, nous avons été frappé de voir combien cette étude avait été peu abordée, fait curieux, car la leucémie aiguë étant fréquemment une maladie à tendance hémorragique on trouvait là une occasion de vérifier le rôle attribué aux plaquettes dans la coagulation sanguine par certains auteurs.

Les modifications portant sur les globules rouges, secondaires d'importance, ne nous ont guère retenu. Au passage nous avons noté l'intérêt de la voie ouverte

par la recherche des granulations dans les hématies.

Mais c'est surtout l'étude de la grande cellule caractéristique de la leucémie aiguë que nous avons cru utile de reprendre : cellule lymphoïde d'apparence, avec son noyau clair, arrondi, régulier, son protoplasma restreint agranuleux de très faible basophilie, sur la signification histologique de laquelle on discute encore, et dont les caractères hématologiques mal fixés sont souvent insuffisants à assurer une différenciation que la présence d'éléments altérés ou imparfaitement évolués rend délicate. De longues recherches pour trouver une métachromasie spécifique du grand lymphocyte sont restées vaines. Nous pensons cependant avoir réussi à montrer qu'en utilisant certaine méthode de fixation différente des méthodes usuelles on pouvait d'une part décrire à cette cellule des caractères histologiques autres que ceux qui lui sont classiquement attribués, d'autre part l'identifier facilement elle et les éléments qui l'entourent.

Enfin, comme conclusion à l'étude de ce grand lymphocyte, ayant rappelé les discussions poursuivies sur sa nature, nous nous sommes efforcé de dégager le sens de la réaction hématologique qu'il traduit et nous avons indiqué de quelle manière, à notre avis, doit être compris le syndrome leucémique aigu. A ce sujet nous tenons à insister fortement sur ce qu'à d'impropre le terme de leucémie aiguë. Il préjuge soit de l'allure clinique de la maladie, soit de sa durée. Or, comme nous le verrons, il y a entre les leucémies aiguës des différences symptomatologiques et évolutives considérables,

Le seul lien qui les unit de façon constante c'est une réaction hématologique spéciale, caractérisée par la présence dans le sang en quantité prédominante d'éléments embryonnaires indifférenciés. Il serait plus exact d'adopter une dénomination qui, comme pour les leucémies chroniques, ferait avant tout état de la nature de cette réaction sanguine. Le terme de leucémie embryonnaire paraîtrait justifié.

Au début de cette étude nous avons le devoir de remercier spécialement notre ami le Dr Albert Leblanc, chef de clinique à la Faculté, sur les conseils duquel nous l'avons entrepris ; notre maître le Dr Am. Cuyon, médecin de l'hôpital Saint-Antoine, qui nous a ouvert largement les portes de son laboratoire, preuve nouvelle d'affection donnée après tant d'autres que nous ne saurions oublier ; enfin le Dr J. Jolly, qui nous ayant accueilli près de lui au Collège de France, fut pour nous, en même temps que le plus indulgent des conseillers, le plus sûr et le plus averti des guides.

Notre ami le Dr Jacques Trotsky a mis sans compter à notre disposition son temps et sa parfaite connaissance des langues étrangères. Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude.

HISTORIQUE

La différenciation du syndrome leucémique remonte à Virchow qui, le premier, distingua une forme avec leucocytes granuleux et splénomégalie et une forme avec petits leucocytes et hypertrophie ganglionnaire ; différenciation confirmée par Ehrlich qui s'appuyant exclusivement sur les caractères hématologiques établit la distinction restée classique entre les leucémies chroniques myéloïde et lymphoïde. Toutefois c'est seulement en 1889 qu'Ebstein, ayant observé un cas où la maladie s'était caractérisée par un état fébrile, des tendances hémorragiques, une évolution rapide, isola le syndrome leucémique aigu. Il put réunir dix-sept observations analogues qu'il publia en un mémoire où il envisagea presque exclusivement l'allure clinique de l'affection, admettant qu'au point de vue hématologique elle ne différait pas des autres leucémies. De nouvelles relations suivirent celle d'Ebstein, apportées par Obratzow, Hinderburg, Lenhartz, Guttman, Hintze, Eichorst, Leyden ; mais aucune donnée originale ne fut acquise jusqu'en 1895. A cette époque, Frankel, dans une étude complète

de la question, eut le mérite de montrer que la cellule trouvée dans le sang des leucémies aiguës était une cellule anormale. En 1897, au congrès de Berlin, Frankel renouvela, en y insistant, sa conclusion initiale. A sa suite, les travaux se multiplièrent. En Angleterre, Bradword et Shaw fournirent sur la question le premier travail de langue anglaise (1898). En Italie, de Renzi au congrès de médecine de Naples (1898) résuma et fit l'étude critique des données acquises sur les leucémies et les pseudo-leucémies aiguës. En France, MM. Gilbert et Weill publièrent deux mémoires (1899 et 1904) où ils précisèrent la symptomatologie de l'affection et établirent une division en formes cliniques admise encore aujourd'hui.

Depuis cette époque, des recherches nombreuses ont été entreprises dont les conclusions ont donné lieu à des controverses prolongées et ardentes. Les rappeler toutes dépasserait le cadre de cet historique, nous essaierons seulement d'indiquer quelles idées directrices les ont inspirées et guidées. D'une manière générale on peut admettre que les travaux accumulés en ces vingt dernières années sur la leucémie aiguë relèvent d'une double orientation. Les uns ont été consacrés exclusivement à la cellule souche et par contre-coup à l'étude de la signification histologique de la maladie. Les autres ont tenté d'élucider le problème de sa nature même.

Exposer l'histoire des recherches consacrées à la cellule souche, c'est exposer l'histoire des recherches sur l'hématopoïèse ; première période, où nul ne songe à nier la parenté de cette cellule souche avec le lympho-

cyle vrai du sang circulant et où la nature *lymphoïde* de la leucémie est admise sans conteste ; deuxième période où la conception d'une leucémie *toujours myéloïde* trouve en Aubertin son plus ardent défenseur ; puis phase de conciliation où par analogie avec la division des leucémies chroniques on en vient, sous l'influence de l'école hématologique, à décrire une leucémie aiguë lymphoïde, et une leucémie aiguë myéloïde. En 1910, enfin, Boudet, dans sa thèse inaugurale, montre le premier que « la réaction observée n'est ni myéloïde, ni lymphoïde, mais que traduisant le réveil de l'hématopoïèse au niveau d'organes où elle avait cessé d'exister, elle est une réaction embryonnaire ». Dans cette longue discussion théorique les arguments qui s'opposèrent furent au début d'ordre exclusivement morphologique : Ehrlich et ses élèves s'efforçant de trouver les caractères qui dans le grand lymphocyte, cellule souche, permettent de différencier déjà le lymphoblaste et le myéloblaste ; Pappenheim et les unicistes essayant de montrer l'impossibilité de cette distinction. Plus tard, surtout à partir de 1910, devant l'insuffisance des résultats fournis par l'étude morphologique, c'est à la recherche des propriétés biologiques du grand lymphocyte et des éléments blancs en général qu'on demande de nouveaux arguments. Qu'il nous soit permis de citer les travaux sur les ferments leucocytaires réalisés en Allemagne par Jochman, Muller, W. Schultze ; en Amérique par G. S. Graham ; en France par Portier et Achalme et plus récemment par Noël Fiessinger et ses collaborateurs : P. L. Marie, Mlle Roudowksa, J. Broussolle.

Quant aux travaux consacrés à élucider le problème de la nature des leucémies en général, et des leucémies aiguës en particulier on peut les résumer ainsi : pour les uns il s'agit d'une affection de nature néoplasique, pour les autres de nature toxi-infectieuse.

La conception de la leucémie aiguë, processus néoplasique a été soutenue en France par Bard, à l'étranger par Babès, Banti, Ribet et surtout par Sabrazès dans son rapport au Congrès de Lille en 1899. Plus récemment Sternberg a cru trouver dans l'atypicité de certaines cellules observées dans le sang de quelques malades un argument nouveau en faveur d'une théorie qui ne conserve plus guère de partisans.

La conception qui est aujourd'hui admise à peu près de tous est celle qui considère « que les leucémies vraies ou pseudo-leucémiques, aiguës ou chroniques répondent dans leurs formes habituelles à un processus de nature toxi-infectieuse ». (Rieux. *Traité d'hématologie*). Les recherches nombreuses faites pour trouver un microbe, un parasite, un protozoaire, agent pathogène de la maladie ont jusqu'ici été vaines. Les bactéries mises en évidence par les hémocultures n'apparaissent pour beaucoup que comme des éléments qui ne sont là qu'à titre de complications. Pour d'autres, au contraire — Sternberg — la leucémie aiguë relèverait de toxi-infections non rigoureusement spécifiques, mais diverses et banales.

Citons enfin pour mémoire une conception due à Pappenheim — conciliatrice évidemment — il y aurait des leucémies hyperplastiques de nature toxi-infectieuse et des leucémies métaplastiques à caractère de tumeur.

SANG TOTAL

1° Propriétés physiques. — Comme dans les formes chroniques, myéloïdes et lymphoïdes, le sang dans la leucémie aiguë est pâle et rosé. Sa densité est abaissée; dans les deux cas où nous l'avons recherchée elle était respectivement de 1.058 (Obs. 1) et 1.055 (Obs. 2) — normale 1.060. Il est fluide et s'écoule avec facilité des érosions cutanées les plus minimales. Sa viscosité n'a à peu près jamais été étudiée : la seule relation d'une recherche de ce genre que nous ayons trouvée, mentionne un abaissement du degré viscométrique (3, 6 au lieu de 4,5 à 3,8, normale avec le viscosimètre de Hess).

2° Propriétés chimiques. — L'étude n'en a guère été faite et dans les observations que nous avons parcourues on n'en trouve à peu près jamais mention. La réaction du sang leucémique — comme nous avons pu le voir personnellement — est identique à celle du sang normal : elle est alcaline, le tournesol rouge est ramené au bleu, mais le dosage exact de cette alcalinité n'a jamais été tenté.

Le dosage de l'urée du sang est signalé par MM. Ch. Achard et Albert Leblanc, dans leur observation 1 (Arch. de Med. Exp. 1918). Leur malade présentait une azotémie élevée — 1 gr. 10 — mais ils la rattachent à une néphrite aiguë concomitante, qui se traduisait d'autre part, par des hématuries répétées, totales. Notre attention ayant été attirée par le Dr Leblanc sur l'intérêt de ce dosage de l'urée sanguine chez les leucémiques aigus, nous l'avons pratiqué chez nos deux malades en utilisant la méthode de Fosse, basée sur la précipitation de l'urée par le xanthidrol. Nous avons trouvé dans notre cas 1 : 0 gr. 35 d'urée par litre ; dans notre cas 2 : 0 gr. 45, chiffres sensiblement normaux.

A cette étude du dosage de l'urée nous avons rattaché celle de l'établissement de la constante d'Ambard. Les résultats ci-dessous que nous avons obtenus, ont montré le bon état de la fonction rénale chez les leucémiques.

Obs. 1 : 0,055

Obs. 2 : 0,056

Le dosage de l'acide urique du sang a été fait pour la première fois par J. Broussolle, utilisant la méthode de Grigant, basée sur la coloration bleue que donne l'acide urique avec le réactif phospho-tungstique de Folin, et Denis, Broussolle, chez son malade, a trouvé 0 gr. 055 (normale 0 gr. 045 à 0 gr. 50 par litre) hyperuricémie légère, « qui, ajoute-t-il ne s'accompagnant ni de rétention azotée, ni d'hypercholestérinémie, était donc bien indépendante de toute lésion rénale et traduisait une hyperproduction liée à une destruction leucocytaire anormale ». Dans notre cas n° 1, M. Grigaut a bien voulu

doser lui-même l'acide urique du sang. Le chiffre trouvé — 0 gr. 060 — confirme celui donné par Broussolle et montre que dans la leucémie aiguë l'hyperuricémie est la règle.

N'ayant trouvé aucun travail faisant mention d'un dosage des albumines du sérum et pensant que la destruction globulaire qui se manifeste toujours dans les leucémies aiguës devait se traduire par une hyperalbuminose sanguine, nous avons effectué — en collaboration avec P. Coursaget — cette recherche chez nos malades 1 et 2. Comme nous nous y attendions, nous avons trouvé une notable augmentation des albumines. Le chiffre normal oscillant entre 70 gr. et 76 gr. par litre de sérum nous avons obtenu les résultats suivants :

Obs. 1 :

27 octobre :	Albumine totale :	87 gr. 50 ;	12 novembre :	85 gr. ;
—	Sérine..... :	47 gr. 50 ;	—	45 gr. ;
—	Globuline.... :	40 gr. » ;	—	40 gr. ;
—	Nucléo Album. :	1 gr. 82 ;	—	1 gr. ;

Obs. 2 :

Albumine totale.....	81 gr.	le 6 mai	80 gr.	le 12 mai
Sérine.....	42 gr.	»	43 gr.	»
Globuline.....	39 gr.	»	37 gr.	»

Sans doute cette augmentation a été signalée dans certains états pathologiques, dans tous ceux notamment qui s'accompagnent de pertes d'eau. Mais chez nos malades les troubles diarrhéiques étaient réduits au minimum et il n'y avait pas d'hémorragie.

L'hyperalbuminose était donc, selon toute vraisemblance, liée à la destruction leucocytaire à l'exclusion de toute autre cause.

3° Coagulation du sang et rétraction du caillot.

Nous avons étudié les modifications de la coagulation sanguine, dans les leucémies aiguës, par la méthode du temps de saignement de Dukes et par celle des gouttes de sang placées sur lames. Les deux techniques nous ont donné des résultats identiques. En multipliant les expériences nous sommes arrivés aux chiffres moyens suivants :

	Malade 1	Malade 2
Temps de saignement.....	4 minutes	4 minutes
Coagulation sur lame.....	8 »	7 »

Broussolle avait pareillement constaté le caractère normal du temps de saignement et de la coagulation *in vitro*.

A l'étude de la coagulation sanguine est liée celle de la rétraction du caillot. La plupart des auteurs admettent que dans la leucémie aiguë, le caillot n'est pas rétractile. Pourtant Am. Cuyón a vu (Obs. 3) le caillot se rétracter en une vingtaine de minutes, laissant transsuder un sérum jaunâtre très fibrineux et coagulant rapidement. Personnellement nous avons constaté chez un de nos malades une rétraction rapide apparaissant au bout d'un quart d'heure, chez le deuxième une rétraction beaucoup plus lente, obtenue parfois après 24 heures. Ces résultats contradictoires trouvent peut-être

leur explication dans la thèse soutenue par Rivet : « le caillot est irrétractile dans les formes hémorragiques ; il pourrait être rétractile dans les autres ». Notons en sa faveur que dans les observations de Rivet, Fiessinger et P. L. Marie, J. Broussolle il y avait tout ensemble hémorragies abondantes et absence de rétraction du caillot ; que dans les deux cas que nous avons personnellement étudiés si le caillot était rétractile et les hémorragies étaient nulles.

4° Microbes et parasites du sang. — Des recherches bactériologiques nombreuses ont été faites avec l'espoir de trouver l'agent spécifique de la leucémie aiguë, qui, comme Gilbert et Weill, l'avait noté en 1899, par son évolution et ses symptômes sent l'infection à plein nez. La plupart des hémocultures ont donné des résultats négatifs ; les autres ont révélé la présence de microbes banaux. Jeanselme, Weill, Sternberg, Eppenstein, Holst, Erb, Ludke, Hanshalt, Richon ont trouvé du streptocoque ; Roux et Launois, Ziegler et Jochman, Millard et Girode, Herz, Picot, Bosellini du staphylocoque ; Picot, Sabrazès, Frankel du colibacille ; Voswinckel et Dunzelt du para B ; Coley et Eving, du bacille de Koch ; Picot du proteus. Aucun microbe spécifique n'a été découvert.

D'autres recherches tentées en vue de trouver un protozoaire ont été elles aussi négatives.

Mannaberg, en 1896, décrivit dans 8 o/o des leucocytes de petits corps difficiles à colorer qu'il prit pour des parasites. Amer, Pappenheim, Hirschfeld observèrent dans

le protoplasma des cellules leucémiques des vacuoles contenant de petites inclusions rougeâtres en forme de bacille, de coin, de virgule. Ottenberg et May firent des constatations semblables. A tort les uns et les autres en firent des protozoaires.

Enfin certains auteurs ont admis qu'il s'agissait peut-être de spirillose, mais, là encore, aucun résultat n'a pu être acquis.

De tous ces travaux, il faut rapprocher ceux entrepris par Schmeisser, Jacoby et Hirschfeld, Ellerman et Bång sur le sang des poules atteintes de leucémie aiguë. Ces auteurs ont réussi à reproduire la maladie dans une série de douze passages successifs. Il s'en sont cependant pu trouver ni un microbe aérobie ou anaérobie, ni un spirille, ni un protozoaire.

Sérum

Nous n'avons ici en vue que l'étude des propriétés biologiques du sérum des leucémiques aigus.

1. **Pouvoir Agglutinant.** — Le premier, Moreschi constata, que les leucémiques, qui contractent une typhoïde ou une para-typhoïde ne forment pas d'agglutinine et que chez eux la séro-réaction est toujours négative. Il montre, d'autre part, l'absence de cette séro-réaction chez les malades de même ordre injectés avec du vaccin antityphique. Mêmes constatations par K. M. Hovell qui après injection de vaccin polyvalent à deux leucémiques ne put obtenir de séro-agglutination; l'un d'eux à la suite de

l'injection présenta (comme il est habituel chez les sujets normaux) une réaction thermique avec augmentation du nombre des leucocytes, l'autre de l'apyrexie avec hypoglobulie.

Chez notre malade n° 1, ancien soldat vacciné pendant la guerre, une séro-réaction, faite alors que le diagnostic était hésitant, fut négative.

De même ordre sont les faits signalés par Rotky qui, après inoculation à des leucémiques d'un vibriion septique inoffensif isolé de l'eau, constata l'absence de pouvoir agglutinant du sérum de ces malades vis-à-vis du vibriion septique.

De ces faits on peut conclure à la disparition des agglutinines du sérum chez les leucémiques aigus, sinon dans la totalité des cas — car MM. Sicard, Roger et Kindberg ont eu chez l'un d'eux atteint de spirochéturie, un séro-diagnostic ictéro-hémorragique positif — au moins dans la très grande majorité.

2. Pouvoir Hémolysant. — Nous avons ici en vue la propriété particulière qu'a le sérum humain de détruire en les dissolvant les globules rouges de certaines espèces animales.

Nous avons pu mettre en évidence la conservation de ce pouvoir, en faisant agir une petite quantité de sérum de notre malade n° 2 sur des hématies de lapin lavées dans l'eau physiologique à 9. pour 1.000 (étuve : 2 heures, centrifugation, laquage).

La persistance de cette propriété d'hémolyse des globules apparaît aussi, lorsque chez un leucémique soup-

onné de spécificité on obtient une réaction de Bordet-Wassermann positive.

3° Pouvoir Opsonisant. — C'est essentiellement le pouvoir excitateur qu'exerce le sérum sur les propriétés micro et macro-phagocytaires des leucocytes. Il a été exceptionnellement recherché. Pourtant en 1910, MM. Vaquez et Ch. Foix ont apporté les observations de deux leucémiques aigus, chez lesquels ils avaient évalué ce pouvoir. Dans l'un et l'autre cas, l'indice opsonique était très abaissé.

K. M. Howell a lui aussi noté cette diminution du pouvoir opsonique.

4° Pouvoir Leucolysant. — Depuis longtemps l'existence d'une propriété leucolytique du sérum a été notée chez les malades qui atteints de leucémie chronique étaient soumis au traitement par les rayons X. Beaujard en 1915 a noté cette diminution du chiffre des leucocytes et constatant qu'elle persistait après l'arrêt des irradiations pensait « que la destruction des leucocytes in situ par les rayons entraîne la formation de leucotoxines prolongeant longtemps leur action après que les applications ont cessé ».

Par contre nous n'avons trouvé, dans la littérature médicale, trace de cette recherche d'une leucolysine dans le sérum des leucémiques aigus. Son importance n'est cependant pas niable. En dépit de ce que pensent certains auteurs — E. Feuillie — sur l'accumulation des cellules blanches dans le sang, par non destruction — il nous semble bien établi que deux faits dominant dans

la leucémie aiguë : 1° une leucolyse intense que traduit l'augmentation de l'acide urique dans les urines ; 2° l'hyperproduction et le passage dans le sang en quantité parfois considérable de formes cellulaires indifférenciées. De ces deux faits l'un est un processus d'attaque, l'autre un processus de défense. Est-ce pour répondre à la destruction cellulaire que les organes hématopoïétiques lancent dans la circulation des éléments dont le nombre est fait pour suppléer à la jeunesse ou est-ce au contraire pour lutter contre l'envahissement du sang par ces cellules que l'organisme tente de les détruire en masse. L'étude du pouvoir leucolytique du sérum ne solutionne pas la question, mais en aidant à préciser la cause de destruction des globules blancs, elle l'éclaire.

Les recherches expérimentales, que nous avons poursuivies peuvent se classer en 4 groupes :

A). **Action du sérum leucémique aigu sur les globules blancs normaux.** — Des globules blancs d'un sujet normal sont mis dans une petite quantité de sérum sanguin d'un malade atteint de leucémie aiguë, le tout est porté à l'étuve à 37°. La vérification de la vitalité des leucocytes ainsi traités est faite par la méthode que M. Noel Fiessinger a préconisée sous le nom de coloration vitale bicolore. Au bout de 24 et 48 heures on a pu constater que les globules blancs placés dans le sérum leucémique, conservaient — lorsqu'on les traitait par la teinture Soudan III, Bleu de Nil — le caractère essentiel de la vie leucocytaire, c'est-à-dire la non coloration du noyau. Nous ajoutons que sur nos prépara-

tions, nous n'avons pas vu les grouillements granulaires, autre caractère de vitalité.

Nous aurions voulu réaliser l'expérience inverse et étudier l'évolution des globules blancs leucémiques placés dans du sérum normal. Nous avons dû y renoncer, faute de pouvoir mettre au point une technique satisfaisante.

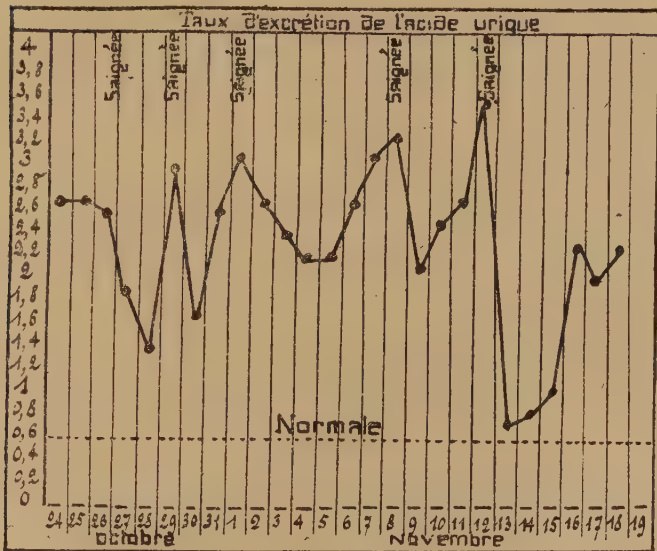
B). Action des injections de sérum leucémique sur le sang des animaux. — Après numération des globules blancs chez trois cobayes A. B. C., 20 centimètres cubes de sérum de leucémique aigu sont injectés aux cobayes A (intra-musculaire) et B (intra-péritonéal). Le cobaye C sert de témoin.

Une nouvelle numération globulaire pratiquée au bout de 24 heures montre pour les cobayes A et B une diminution des globules blancs dans la proportion de 7 à 10 pour cent. Chez le cobaye C, aucune modification. Cette expérience renouvelée à plusieurs reprises a toujours donné un résultat identique.

C). Action autoleucolytique du sérum. — 100 centimètres cubes de sang sont enlevés par ponction veineuse à un malade atteint de leucémie aiguë. Le sérum recueilli aseptiquement est conservé pendant 48 heures à l'étuve, puis réinjecté au même malade. Deux numérations globulaires sont pratiquées, l'une immédiatement après l'injection, l'autre quatre heures après. La seconde montre une diminution du nombre des globules blancs atteignant 30.000 (450.000 G. B. au lieu de 480.000). Parallèlement, le dosage de l'acide urique pratiqué le lendemain a permis de trouver une augmen-

tation de l'excrétion urique, traduisant une hyperdestruction globulaire.

D) Action de la saignée sur le taux d'excrétion de l'acide urique. — Dosant quotidiennement — en collaboration avec M. Coursajet — l'acide urique contenu



dans les urines d'un malade atteint de leucémie aiguë, nous avons constaté que chaque fois que — dans un but expérimental — nous prélevions une quantité de sang égale ou supérieure à 100 cm. le taux de l'acide urique urinaire s'abaissait brusquement dès le lendemain ; dans la dernière expérience, l'abaissement a été plus tardif dans des proportions considérables. Le graphique ci-dessus résume ces constatations.

Si, comme le fait n'est pas douteux, l'acide urique

excrété est fonction de la destruction globulaire nous sommes forcés d'admettre que la diminution ainsi observée correspond à un abaissement de la leucolyse. Il est d'autre part logique d'établir un rapport étroit entre ce phénomène et la saignée qui l'a précédé. Par quel mécanisme expliquer alors qu'une soustraction sanguine relativement modérée ait entraîné une diminution notable de la destruction globulaire. Il est difficile de le dire. Personnellement nous ne sommes pas éloigné de croire qu'il y a là une action analogue à celle qui se produit chez un urémique que l'on saigne et chez lequel on réalise une amélioration : la saignée n'agissant dans l'un et l'autre cas que par enlèvement d'une certaine quantité de poison.

De ces expériences, pouvons-nous conclure fermement à l'existence d'une leucolysine dans le sang des malades atteints de leucémie aiguë. Il est permis de le croire, mais l'affirmer serait actuellement prématuré. D'une part, nos expériences ne sont pas toutes concordantes : la première notamment donne un résultat qui ne cadre pas avec les trois autres. D'autre part, elles ne concernent qu'un seul malade, chiffre vraiment trop réduit en tout état de cause, mais qui constitue une objection plus sérieuse encore, quand il s'agit d'une affection à polymorphisme aussi intense que la leucémie aiguë. Tels qu'ils sont les résultats que nous avons obtenus et rapportés ci-dessus doivent être longuement vérifiés, avant qu'on puisse les tenir pour acquis. Nous avons cru qu'il n'était cependant pas inutile de les exposer.

LES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG

La caractéristique de la leucémie aiguë, bien plus que les caractères physico chimiques ou biologiques du sang est essentiellement sa formule hématologique. Elle garde — au milieu de syndromes cliniques dissemblables — une unité absolue. C'est réellement elle qui signe la maladie. Fraenkel affirma le premier que « sur le simple examen du sang on peut établir le diagnostic de leucémie à marche aiguë. MM. Gilbert et Weill dans leur premier mémoire écrivaient : « Parmi toutes les lésions, celles du sang offrent le plus de constance ; elles ne manquent jamais ; grâce à elles on pourra arriver à reconnaître les cas les plus anormaux ». Boudet, enfin, dans sa thèse inaugurale pouvait affirmer que « l'étude hématologique est le véritable critérium sur lequel repose le diagnostic, l'état du sang dans la leucémie aiguë étant en effet très spécial et tel qu'on ne le rencontre pas dans les formes à marche chronique ». Ce disant, tous ces auteurs n'avaient en vue que les cellules sanguines. Nous allons en entreprendre l'étude, en envisageant tour à tour les modifications et les caractères des hémato blastses, des éléments rouges, des éléments blancs.

Les Plaquettes Sanguines

A côté des multiples travaux publiés sur les modifications qualitatives et quantitatives des éléments rouges ou blancs au cours de la leucémie aiguë, on ne trouve sensiblement aucune étude sur les variations du nombre des globulins. Sans doute, Gilbert et Weill, dans leur deuxième mémoire, Rieux, dans son traité d'hématologie, indiquent que dans la leucémie aiguë le chiffre des hémato blasts s'abaisse d'une manière sensible, mais en dépouillant plus de 300 observations à peine deux ou trois fois avons-nous pu noter les résultats fournis par une numération des plaquettes sanguines. Il est juste de remarquer qu'il s'agit là d'une étude délicate à cause de la fragilité de ces éléments et de la possibilité qu'ils ont de se fragmenter : l'inégalité des chiffres fournis par les expérimentateurs comme chiffres normaux (ils varient de 250.000 à 900.000) montre la difficulté de ces recherches.

Chez un des malades dont nous rapportons plus loin l'observation (Obs. 2) nous avons tenté d'évaluer les modifications quantitatives des globulins. D'autre part, nous avons réalisé cette étude chez deux sujets présentant une poussée aiguë au cours d'une leucémie myéloïde chronique. Dans les trois cas les résultats que nous avons obtenus se sont montrés concordants.

Afin de réduire au minimum les chances d'erreur, nous avons utilisé deux techniques ;

2) *Technique de Hayem* ; 6) *Technique de Thomsen*.

En utilisant cette méthode, Thomsen d'une part et après lui H. C. Gram ont pu évaluer le chiffre normal des plaquettes entre 200.000 et 450.000.

Personnellement par l'une et l'autre technique nous avons trouvé chez notre malade dans trois numérations successives : 350.000 plaquettes ; chez les sujets présentant au cours d'une leucémie myéloïde chronique une réaction embryonnaire aiguë, nous avons obtenu respectivement les chiffres de 420.000 et 400.000.

Ces nombres sont en contradiction avec ceux qui ont été rapportés — d'une façon exceptionnelle, nous l'avons indiqué — puisqu'en général on admet qu'au cours de la leucémie aiguë le chiffre des hémato blasts est nettement abaissé.

De ces constatations est-il cependant permis de tirer quelques conclusions ? Le rôle des globulins reste encore si obscur que toutes les hypothèses que l'on peut faire sont fragiles. Cependant comme l'a fait observer Aynaud « si l'étude des propriétés biologiques et des globulins est des plus délicates et les méthodes employées sujettes à critique, la méthode la plus simple est la méthode anatomo-clinique, l'observation et la numération des globulins dans les sangs pathologiques et l'étude des propriétés de ces sangs et de leur sérum. »

En nous en tenant à ces données, on peut, semble-t-il, quand il s'agit de la leucémie aiguë, déduire quelques indications intéressantes sur le rôle joué par les globulins dans la coagulation du sang.

Trois faits sont classiquement admis :

La leucémie aiguë est une maladie à tendance hémorragique ;

Le chiffre des globulins est abaissé dans la leucémie aiguë.

Le caillot sanguin n'est pas rétractile dans le sang des leucémiques aigus.

Dans le cas n° 2 que nous rapportons à la fin de ce travail, nous avons au contraire noté les phénomènes suivants :

Le chiffre des globulins était normal ;

La rétraction du caillot s'opérait rapidement ;

Le malade durant toute sa maladie ne présenta aucune hémorragie.

Ces deux faisceaux de faits contradictoires tendent cependant vers une conclusion unique : la réalité du rôle joué par les globulins dans la coagulation sanguine.

Les Globules Rouges

Quelles que soient l'importance et la constance de leurs modifications, elles ne sont que l'accessoire parmi les lésions du sang leucémique. Nous les envisagerons au double point de vue qualitatif et quantitatif.

1° Modifications quantitatives. — En dépit de quelques exceptions, comme celles notées par Barrenstein, par Fabian et Nægeli, par Krause, où le chiffre des hématies atteignait respectivement 5.500.000, 4.800.000 et 4.500.000, le nombre des globules rouges est en général

fortement abaissé. Parfois, il oscille entre 2 et 3 millions, plus souvent, entre 1 et 2 millions. Il est même des cas où on trouve des chiffres exceptionnellement faibles : M. Achard, Ramond et Foix en ont rapporté un, où il n'existait que 600.000 hématies. Treadgold a signalé un cas avec 650.000, Bensaude et Rivet, un autre avec 750.000. Sans s'arrêter à ces extrêmes on peut considérer l'hypoglobulie comme étant la règle. Les chiffres varient d'ailleurs d'un examen à l'autre, l'anémie allant en général en s'accroissant à mesure que la maladie évolue. MM. Chauffard et Lœderich et après eux MM. Ch. Achard et Albert Leblanc ont émis l'idée qu'il existerait un rapport direct entre la durée de la maladie d'une part, l'intensité et la rapidité de la déglobulisation d'autre part. La lecture des observations publiées ne confirme qu'à demi cette manière de voir.

2^e Modifications qualitatives. — Très fréquemment on note dans le sang des leucémiques aigus, des globules rouges de dimensions anormales : mégaloctes ou microctes. Cette anisocytose peut-être très marquée. Dans l'un des cas que nous avons pu étudier (Obs. 2), elle était considérable. La poïkilocytose est plus rare : là, comme ailleurs, sa valeur reste bien sujette à caution. La polychromatophilie est habituelle.

Presque toujours il existe des hématies nucléées, reconnaissables à la forte acidophilie de leur protoplasma et à la coloration très foncée de leur noyau. Il s'agit le plus souvent de normoblastes ou de mégaloctes. Les microctes sont exceptionnels. Dans nos deux obser-

vations, le chiffre des globules rouges nucléés ne dépassait pas 1 pour 100 leucocytes. Boudet en avait trouvé de 2 à 5, Broussolle un peu plus de 2. Il note d'ailleurs, et fort justement, le caractère conventionnel de ce procédé de numération, observant que dans la leucémie aiguë, le chiffre des leucocytes étant généralement très augmenté, le nombre des hématies nucléées — ainsi compté par rapport à celui des globules blancs — est en réalité très élevé.

Les hématies granuleuses rarement recherchées ont cependant été signalées par quelques auteurs, parfois même en quantité considérable (4 pour cent, chiffre cité par Noël Fiessinger et P. L. Marie). Chez nos deux malades nous avons essayé de déceler leur présence en utilisant sur des lames de sang non fixé, la technique vitale au bleu de crésyl et la technique de coloration hémolysante au liquide de Pappenheim (solution en parties égales de pyronine et vert de méthyle à saturation dans l'eau. Ni l'une, ni l'autre de ces méthodes ne nous ont permis de trouver d'hématies granuleuses.

A côté des cas où les modifications des globules rouges semblent secondaires, il en est cependant où le processus anémique (diminution du nombre des hématies, apparition d'un grand nombre de G. R. anormaux) égale et même dépasse le processus leucémique. Les hématologistes ont voulu les rattacher à un syndrome particulier pour lequel, avec Leube qui l'avait le premier signalé, ils ont créé le terme de Leucanémie. (Leube 1900). En dépit des observations qui ont suivi celles de Leube (Luce, 1903. — Parkes Weber, 1904. — Marg. Levy, 1910)

il semble bien qu'on puisse admettre avec Pappenheim, que « la leucanémie est une leucémie aiguë, qui, par exception, au lieu d'une anémie simple, orthoplastique, entraîne une anémie pernicieuse métaplastique. »

3° Hémoglobine. — Le dosage de l'hémoglobine du sang pour lequel les méthodes les plus diverses ont été employées (méthodes chimiques; hémoglobininètre de Hayem, Govers, Sahli, Tallqvist) montre toujours un abaissement considérable du taux de l'hémoglobine. Toutefois, étant donné l'hypoglobulie, il n'est pas tel que la valeur globulaire, (c'est-à-dire la quantité moyenne d'hémoglobine d'une hématie) n'atteigne un chiffre voisin du chiffre normal. Dans bien des cas même, elle est augmentée.

4° Résistance globulaire. — La résistance globulaire — considérée comme la résistance de l'hématie à céder son hémoglobine — a rarement été mesurée dans les leucémies aiguës. Nous l'avons étudiée, tout d'abord sur le sang total en utilisant non la solution classique de chlorure de sodium à 9 pour 1000, mais, comme l'ont préconisé MM. Chauffard et Huber, le liquide de Ringer (eau distillée : 1 litre. NaCl 9 gr. CaCl, KCl, de chaque 0 gr. 20, glycose 1 gr.). Nous avons ensuite complété cette recherche par la mesure de la résistance globulaire sur les hématies déplasmatisées. Suivant la méthode de MM. Widal et Abrami, le sang recueilli dans une solution chlorurée-oxalatée était centrifugé; le culot après lavage était émulsionné dans une petite quantité de sérum phy-

siologique et ainsi utilisé. Avec l'une et l'autre technique, les résultats que nous avons obtenus ont été identiques. Dans un premier cas (Obs. 1) la résistance globulaire s'est montrée normale : l'hémolyse débutant dans les tubes à 4,5. Dans un deuxième (Obs. 2) elle était légèrement diminuée, l'hémolyse débutant dans la solution à 4,8. Ces résultats concordent avec ceux notés par Fiessinger et P. L. Marie, qui chez un de leur malade avaient trouvé une légère fragilité globulaire, surtout marquée avec les hématies déplasmatisées. (Fiessinger et P. L. Marie, obs. 1910, sang total : début d'hémolyse à 4,8 ; sang déplasmatisé : hémolyse commençant à 5 0/0 notable à 4,6). Il est donc logique d'admettre que dans les leucémies aiguës la résistance globulaire est normale ou très légèrement diminuée.

LES GLOBULES BLANCS

Comme pour les globules rouges, nous envisagerons tour à tour les modifications d'ordre quantitatif et celles d'ordre qualitatif.

A. — *Modifications Quantitatives*

Au cours de la leucémie aiguë, le nombre global des éléments blancs est généralement augmenté, mais les proportions de cette augmentation sont essentiellement variables. Broussoile (Thèse de Paris, 1921) note que, dans un tiers environ des cas, le chiffre absolu des G. B. dépasse 200.000, que, dans un autre tiers, il oscille entre 50 et 200.000, que, dans le dernier tiers, il est inférieur à 40.000 et, comme moyenne, il indique avec Boudet le chiffre de 80.000. La question est d'ailleurs d'importance toute secondaire, si secondaire que, dans les observations récentes, les Allemands se dispensent de fournir des résultats de numération. Ce qui fait la leucémie, ce n'est pas l'exagération du nombre des globules blancs (bien des leucocytoses sont de même importance), c'est la qualité

de ces globules. A titre de pure curiosité, il est cependant intéressant de noter les cas d'hyperglobulie extrême qui ont été rapportés : Veszpreny a constaté 600.000 leucocytes, Coyon et Lavedan : 700.000 ; Stevens : 900.000 ; Krjukow : 1.200.000 ; Treadgold : 1.800.000. Inversement on a noté des cas où les chiffres étaient particulièrement bas. Green a trouvé 19.000 globules, Wechselbaum : 14.600 ; Kelsch : 14.000 ; Hirtz, Delamare et Genouvrier : 10.470. Mieux encore on a pu — en dehors bien entendu des leucolyses thérapeutiques par Rayons X ou Benzo!, en dehors aussi des hypoglobulies qui existent chez certains leucémiques à la période préagonique — décrire des formes avec leucopénie ou formes aplastiques. C'est dans le cadre de ces leucémies « aleucémiques » qu'il faut placer les observations de M. Jeanselme et P. Emile Weil : (4.400 leucocytes) Vaquez et Ch. Foix : (de 5 à 8.000) ; Nobécourt, Giraud et Ch. Richet fils : (6.000). Paiseau et Alcheck : (4.000, 2.000, 1.200 leucocytes).

D'ailleurs, si chez un même malade on répète les numérations globulaires, on constate que les chiffres trouvés, présentent, d'un jour à l'autre, des différences parfois considérables : rarement on note un abaissement, quelquefois on observe des alternatives d'accroissement et de diminution ; en général, on assiste à une augmentation progressive des leucocytes. Les écarts ainsi notés entre deux numérations sont parfois considérables ; témoin le cas de Fabian et Nægeli où l'on compta successivement : 138.000, 212.000 et 56.000 éléments blancs et surtout celui de Fraenkel où en l'espace de quelques

jours, le chiffre des leucocytes tomba de 220.000 à 3.200.

De toutes ces discordances on peut conclure que les renseignements fournis par la numération globulaire sont d'importance minime pour le diagnostic de la leucémie aiguë. Peut-on du moins baser sur eux une évaluation de la durée de la maladie. Quand on parcourt les observations publiées il ne le semble pas. Il est certains cas qui avec un chiffre considérable de globules blancs durent des mois ; d'autres, au contraire avec une formule presque normale évoluent en quelques semaines.

B. — *Modifications Qualitatives*

Comme nous venons de le montrer, la recherche du chiffre absolu des globules blancs est, en raison de sa variabilité, d'intérêt secondaire. L'étude morphologique des différentes variétés cellulaires, l'établissement de la formule leucocytaire vont, au contraire, constituer les éléments essentiels du diagnostic. L'un et l'autre présentent, d'ailleurs, de réelles difficultés. En examinant des lames de sang fixé par les procédés habituels, on est frappé par la quantité considérable d'éléments altérés, de formes de transition — qui ont fait donner par les Allemands à la leucémie aiguë, le nom de leucémie à cellules mélangées — et qu'il est quasiment impossible de ranger dans une catégorie de leucocytes plutôt que dans l'autre. Cependant, comme nous le verrons plus loin, en employant les procédés de fixation, sans dessiccation, on obtient des résultats d'une netteté presque

parfaite, permettant la classification de tous les éléments observés.

D'une manière un peu schématique nous sommes poussés à considérer que ce qui fait la leucémie aiguë c'est — non pas son allure clinique ou évolutive — mais sa formule hématologique et que cette dernière est essentiellement caractérisée :

1° par la diminution ou la disparition des éléments blancs normalement existant dans le sang ;

2° par le passage, dans celui-ci, en quantité prédominante et de façon permanente de cellules anormales, à type de cellules souches, c'est-à-dire n'ayant encore subi aucune modification dans le sens d'une différenciation myélocytaire ou lymphocytaire ; cellules analogues à celles qui existent chez l'embryon à la période prémédullaire et que l'on retrouve chez l'adulte là où la moelle a gardé ses caractères embryonnaires et dans les centres germinatifs des follicules clos des ganglions lymphatiques.

Ces deux caractères se retrouvent à des degrés variables dans tous les cas de leucémie aiguë. Nous les envisagerons tour à tour.

I. — **Éléments normaux du sang**

1° Lymphocytes. — Les lymphocytes du sang leucémique aigu ont les mêmes caractères que ceux du sang normal : taille à peine supérieure à celle d'un globule rouge pour les formes petites ; atteignant 10 à 15 μ pour les formes moyenne et grande ; noyau sphérique, homo-

gène, très coloré par les teintures basiques et constituant la presque totalité de la cellule soit que le protoplasma n'apparaisse pas, soit qu'il se dispose en une fine sertissure périnucléaire.

Les lymphocytes vrais existent dans le sang des malades atteints de leucémie, en quantité essentiellement variable. Il faut tout d'abord noter que dans un certain nombre d'observations — anciennes généralement — ils ont été dans les numérations leucocytaires englobés dans une même catégorie, avec les cellules souches caractéristiques et parfois même avec tous les éléments mononucléés. Pourtant, comme nous le verrons plus loin, cellules souches et lymphocytes sont nettement différenciables tant par leur taille que par les caractères de leur noyau. Dans d'autres cas où ils ont été numérés séparément on les a trouvés en quantité considérable. Boudet (1910, obs. 3) en a compté de 80 à 92 o/o ; Delacroix (1904, obs. 2) 92 o/o ; Isaac et Coblinder (1910, obs. 2) 82 o/o ; Achard et Leblanc (1918, obs. 1) 50 o/o. A notre avis, ces chiffres élevés de lymphocytes doivent faire rejeter le diagnostic de leucémie aiguë, et admettre celui de leucémie lymphoïde à marche rapide. En réalité ce que l'on voit souvent, c'est au début de la maladie un nombre de lymphocytes vrais, égal ou supérieur à celui des cellules souches ; mais à mesure qu'elle évolue les proportions se modifient : le taux des lymphocytes ne cessant de diminuer, celui des cellules souches de s'accroître. A la période terminale le chiffre des lymphocytes atteint au grand maximum 10 à 20 o/o des éléments numérés. Parfois, il est plus bas encore, comme

dans les cas rapportés par Butterfield (Obs. 4 et 6). 6,5 o/o et 4 o/o; Treadgold (1908, obs. 3) 6 o/o; Coyon et Lavedan, (Obs. 1, 1921) 3,5 o/o; Fiessinger et P. L. Marie (obs. 1909) 1 o/o; Broussolle (ob. 1921) 0,5 o/o.

2° Lymphocytes Leucocytoïdes et Lympho-Leucocytes. — Ils correspondent respectivement au moyen et au grand mononucléaire d'Ehrlich. Le premier est caractérisé par sa taille un peu supérieure à celle du lymphocyte vrai et surtout par le fait que cette augmentation porte essentiellement sur le protoplasma, qui toujours abondant entoure un noyau plus ou moins régulier asymétriquement situé à un pôle de la cellule. Ses réactions colorantes sont identiques à celles du lymphocyte vrai, avec cependant une affinité moindre pour les teintures basiques.

Le lympho-leucocyte, cellule volumineuse, de taille variant entre 15 et 24 μ présente un noyau irrégulier, réniforme, échancré, polylobé, « sans que cette polymorphose soit jamais aussi considérable que celle des polynucléaires neutrophiles ». Pour J. Jolly, qui l'a spécialement étudié, « ce noyau présente un réseau de chromatine très net, mais assez fin et par conséquent facilement altérable. On n'y voit pas de nucléoles ». Le protoplasma, plus ou moins abondant, est caractérisé par la présence de grains azur, que met bien en évidence le Giemsa-Romanowsky.

Boudet admet que les moyens et grands mononucléaires sont relativement rares dans le sang des leucémiques aigus. En réalité, plus souvent encore que les

lymphocytes, ils ont été confondus sinon avec les cellules souches intactes au moins avec celles qui ont subi un début d'altération morphologique. Or, dans les lames de sang desséché, ces formes sont en très grand nombre. On peut cependant les distinguer l'une de l'autre en se basant pour le lymphocyte leucocytoïde sur l'étendue du protoplasma toujours plus abondant que dans la cellule souche ; pour le lympho-leucocyte sur l'étendue du cytoplasme bourré de grains azur, sur l'absence de nucléoles du noyau et d'après Pappenheim sur l'existence d'un halo périnucléaire.

3° Polynucléaires. — Les cellules à noyau polymorphe et à protoplasma granuleux, qu'il s'agisse de granulations neutrophiles, éosinophiles, basophiles, sont parmi celles du sang normal, les cellules dont la diminution est la plus frappante. Leur pourcentage dans le chiffre total des leucocytes, tombe de 60-70 0/0 en moyenne, à un chiffre variant entre 8 et 10 0/0 et cet abaissement semble évidemment atteindre surtout les polynucléaires neutrophiles, les plus nombreux normalement. Fraenkel avait, le premier, noté ce fait et, dans son mémoire initial, il avait noté « qu'à l'augmentation particulière des mononucléaires il faut opposer l'extraordinaire diminution des polynucléaires ». Il ajoutait : « cette diminution n'est pas seulement apparente, due à l'augmentation des mononucléaires, mais réelle, relevant de la non-formation ou de la destruction des cellules à noyau polymorphe ». Sur ce dernier point il semble bien que Fraenkel ait fait erreur : à l'heure actuelle tous

les hématologistes admettent que cette raréfaction n'est qu'apparente, relative par rapport à un chiffre global de leucocytes considérablement augmenté, mais qu'en réalité lorsqu'on les dénombre, les polynucléaires se trouvent en quantité à peu près égale à celle qui existe dans le sang normal : soit 6 à 7.000. Dans certains cas on a même trouvé une légère augmentation absolue. Boudet (Obs. 1) note 7.800 poly. par mmc ; Fiessinger et P. L. Marie 9.100 ; Meyer et Heinecke : 12.000. Ces constatations n'ont cependant rien d'absolu et on a rapporté des exemples de disparition totale des cellules à noyau polymorphe.

Si l'on étudie la diminution proportionnelle des différentes variétés de polynucléaires, on constate, qu'en général ce sont les éosinophiles qui ont le moins baissé. Dans toutes les observations où des formules leucocytaires ont été établies les éosinophiles sont signalés et parfois en nombre élevé : Oulmont et Ramond en trouvèrent 2 o/o ; Gordinier (1904) 2 o/o ; Patoir (1905) 4 o/o ; Hirschfeld (1907) 5,23 o/o ; Agimet et Ribadeau-Dumas 11 o/o. Etant donné d'une part la rareté des éosinophiles dans le sang normal, d'autre part l'abaissement du chiffre global des polynucléaires dans la leucémie aiguë, on peut, d'après ces chiffres, admettre que chez certains leucémiques il existe une éosinophilie marquée.

Enfin il faut noter — fait intéressant — qu'à l'occasion d'une complication infectieuse, il est possible de voir réapparaître les polynucléaires dans le sang des malades d'où ils avaient totalement disparu. Fraenkel le

constata chez un sujet ayant fait secondairement un abcès local et Devic et Rieux citent l'exemple d'un leucémique ayant présenté une volumineuse suppuration à streptocoques et chez lequel le nombre de polynucléaires neutrophiles passa successivement de 1 à 2, 4, 10 et 16 o/o.

4° Myélocytes granuleux. — Avec les éléments normaux du sang nous étudierons les myélocytes granuleux bien que leur présence soit rare dans le sang des sujets sains, mais d'une part ils se rattachent étroitement aux polynucléaires et d'autre part leur présence dans le sang leucémique n'a qu'une importance toute secondaire, du même ordre que les modifications des cellules blanches que nous venons d'étudier.

Les myélocytes, éléments normaux de la moelle osseuse se caractérisent par leur noyau régulier, ovalaire ou arrondi, à grosses mailles de chromatine inégales limitant de petits espaces parachromatiniens ; par leur protoplasma plus abondant, peu colorable, disposé autour du noyau et surtout par la présence dans ce protoplasma de granulations que selon leurs affinités tinctoriales on a, comme celles des polynucléaires, distinguées en granulations neutrophiles, éosinophiles et basophiles.

Les myélocytes granuleux ne manquent jamais dans la leucémie aiguë. Dans les cas que nous avons étudiés on les trouvait dans la proportion de 1 à 3 o/o. C'est un chiffre que l'on retrouve fréquemment dans les observations. Certains auteurs les ont, cependant, signalés en

nombre beaucoup plus important : Parkes et Weber en avaient compté 6 o/o ; Boudet 18 o/o ; Ch. Achard, et Albert Leblanc 19 o/o. Le plus habituellement, ce sont les myélocytes à granulations neutrophiles que l'on rencontre presque exclusivement ; les myélocytes éosinophiles sont rares, les myélocytes à type de Mastzellen exceptionnels.

Les myélocytes que l'on observe sont presque toujours reconnaissables à leur noyau unique et régulier, aux granulations qui masquent leur protoplasma. Mais à côté d'eux, et s'y rattachant très étroitement, on trouve des éléments plus délicats à identifier : métamyélocytes à noyau un peu irrégulier tendant déjà à la polymorphose ; promyélocytes à granulations plus fines localisées en un seul point du protoplasma. Ces trois cellules qui ne sont que des formes d'un même élément vu à trois stades de son évolution s'apparentent par filiation directe avec celles que nous allons étudier maintenant.

II. — **Eléments embryonnaires indifférenciés**

Nous arrivons maintenant à l'étude des cellules dont la présence dans le sang en quantité importante constitue la caractéristique réellement spécifique de la leucémie aiguë, mais avant toute autre chose nous tenons à indiquer qu'à notre avis les données admises actuellement sur ces éléments embryonnaires sont empreintes d'une certaine confusion due autant qu'à une synonymie exagérée, à la diversité des méthodes d'étude employées.

Quand on se reporte aux travaux récents on y lit que la cellule type, de la maladie est une grande cellule mononucléée, agranuleuse, à protoplasma basophile, étudiée suivant les auteurs sous le nom de grand lymphocyte (Ehrlich) ; de myéloblaste (Naegeli) de lymphogonie ou myélogonie (Benda) de polyéidocyte (Darier) de myélocyte orthobasophile (Dominici), de cellules de Turck, de cellules à noyau clair, etc. Il n'est pas douteux qu'à la faveur de cette synonymie on a confondu des éléments morphologiquement différenciables. Dans un grand nombre d'observations publiées et notamment dans les cas si complètement étudiés de Boudet, de Fiesinger et Marie, de Ch. Achard et A. Leblanc, de J. Broussolle, les caractères de la cellule décrite comme prédominant dans le sang, l'identifiaient au myélocyte agranuleux orthobasophile de Dominici. Au contraire, chez les malades que nous avons suivis nous avons trouvé une cellule blanche qui par sa morphologie, par ses réactions colorantes se différenciait nettement de la précédente : il s'agissait d'un leucoblaste et la distinction pouvait se faire d'autant plus aisément que sur les lames de sang leucoblaste et myélocyte agranuleux voisinaient en des proportions d'ailleurs très différentes. C'est la constatation de ces faits qui nous a permis d'avancer, avec Am. Cuyon qu'hématologiquement il existait deux types de leucémie aiguë :

Un type avec prédominance de myélocytes agranuleux orthobasophiles ;

Un type à cellule indifférente ou indifférenciée ;

étant entendu que bien souvent ces deux éléments coexistent.

Nous étudierons tour à tour le myélocyte agranuleux orthobasophile de Dominici et la cellule embryonnaire indifférenciée.

A) Myélocyte agranuleux orthobasophile de Dominici

Il s'agit d'une cellule analogue à celle trouvée par Engel et Pappenheim dans la moelle osseuse du lapin et étudiée de manière approfondie par Dominici, lorsqu'il établit que certains myélocytes granuleux dérivent d'un myélocyte à protoplasma dépourvu de granulations et orthobasophile.

C'est un élément mononucléé, à gros noyau, arrondi ou ovalaire, clair, sauf au centre qui présente un ou deux gros grains de chromatine reliés par un pont d'où partent des travées qui vont rejoindre la périphérie du noyau. Le protoplasma en général peu abondant est disposé en une couche mince presque linéaire. Il présente pour les bleus basiques une affinité particulière prenant : avec le bleu de méthylène une teinte bleu foncée, avec le Giemsa une coloration violet intense. Le noyau restant plus clair que le protoplasma, il en résulte un aspect très spécial que Boudet a bien caractérisé en écrivant que l'on avait sous les yeux « le négatif d'un leucocyte ordinaire ». A côté de ces formes types, il en est d'autres, correspondant vraisemblablement à des éléments un peu plus avancés dans leur évolution. La teinte violet foncé fait place à une teinte violet pâle et on peut

voir à l'un des deux pôles apparaître de très rares et très fines granulations : c'est la transition entre le myélocyte agranuleux orthobasophile et le myélocyte vrai qui s'ébauche.

B) Cellule embryonnaire indifférenciée

Synonyme : Grand lymphocyte d'Ehrlich — Polyblaste de Maximow. — Leucoblaste. Lymphoïdocyte de Pappenheim.

a) **Morphologie.** — C'est cet élément que nous avons rencontré et étudié dans les deux cas de leucémie aiguë que nous rapportons à la fin de ce travail. Nous l'avons en outre retrouvé chez un malade atteint de leucémie myéloïde chronique à l'occasion d'une poussée aiguë embryonnaire.

Schématiquement on peut le comparer au lymphocyte vrai du sang normal. Il s'en différencie nettement par sa taille et par ses réactions colorantes.

Sa taille, variable, est cependant toujours supérieure à celle du lymphocyte. Les plus petites formes ont de 10 à 12 μ ; les plus grandes atteignent 25 μ . Entre ces deux extrêmes tous les intermédiaires se rencontrent. Il y a cependant, en général, prédominance des éléments de grande taille.

Un deuxième caractère différentiel entre le grand lymphocyte et le lymphocyte vrai c'est la beaucoup plus grande affinité de ce dernier pour les colorants basiques. Il en résulte des différences tinctoriales fort nettes que le tableau suivant fait bien ressortir.

<i>Grand Lymphocyte</i>		<i>Lymphocyte vrai</i>
Bleude méthylène.	— noyau bleu à peine foncé.	bleu céleste
»	protopl : bleu pâle	bleu plus foncé
Hématéine-Eosine.	noyau : lilas	violet noir foncé
»	protopl : rose très pâle . . .	rose
Giemsa	noyau violet franc	rouge pourpre
»	protopl : bleu pâle	bleu pâle
Tribondeau	noyau bleu pâle	violet noir
»	protopl : lilas	bleu foncé

Les différences portent surtout sur le noyau — partie la plus volumineuse de la cellule — et sont dues à la structure nucléaire de ces deux éléments. Le lymphocyte vrai a un noyau à chromatine serrée, un noyau trachychromatique ; le grand lymphocyte au contraire a un noyau à réseau chromatinien, lâche, ténu, disposé en écheveau d'après Sabrazès, à dire vrai bien difficile à mettre en évidence : c'est un noyau amblychromatique.

Autour de ce noyau volumineux, arrondi ou ovalaire, constituant la presque totalité de l'élément, le protoplasma est quelquefois si réduit qu'on a peine à le mettre en évidence ; plus souvent il apparaît comme une mince bande linéaire disposée circulairement ; d'autres fois il forme à l'un des pôles nucléaires un croissant étroit dont la pâleur tranche sur la coloration foncée du noyau. Quelle que soit sa forme ce protoplasma se montre toujours complètement dépourvu de granulations et même de grains azur. Pappenheim, pourtant, admet leur présence sous forme de très petits grains d'un rouge violacé.

A côté de ces formes de grands lymphocytes, bien

conservés et très typiques, l'examen des lames de sang leucémique montre de nombreuses formes altérées.

Tantôt le noyau est moins régulier, ovoïde, réniforme, échancré plus ou moins profondément, accusant une tendance nette à la polymorphose.

Tantôt les altérations sont plus profondes encore, ce sont : « des cellules dont le protoplasma est comme éclaté, faisant hernie en plusieurs points de la périphérie cellulaire, de sorte que l'élément prend une forme étoilée ou polygonale, émettant des pseudopodes qui encadrent le noyau ». Plus loin : « ce sont des cellules analogues aux précédentes mais où le noyau est lui aussi très altéré, complètement déformé, polygonal ou bourgeonnant », plus loin « des éléments constitués par un noyau étalé, mal limité à la périphérie, isolé ou entouré d'un amas floconneux contenant des granulations rose pâle, représentant les vestiges du protoplasma ». Il existe enfin des débris leucocytaires méconnaissables, magmas fibrineux étendus, de taille supérieure à 30 μ ., à mailles et à travées irrégulières, présentant un certain nombre de granulations volumineuses plus foncées, mal limitées et qui isolées ou réunies dans la partie centrale représentent manifestement les vestiges du noyau leucocytaire.

De ces éléments embryonnaires altérés, il faut rapprocher la cellule dite « cellule de Rieder ». Dérivant pour Pappenheim du grand lymphocyte dont elle constitue une forme de vieillissement, elle se caractérise par son noyau irrégulier et bourgeonnant, son protoplasma plus abondant et semé de grains azur. On n'y retrouve plus

que bien vaguement le type cellulaire dont elle découle. Se basant sur cette « atypicité » Sternberg l'a considérée comme une vraie cellule néoplasique sarcoïde et a appuyé sur elle sa conception de la nature sarcomateuse des leucémies. Tous les auteurs insistent sur la présence de ces formes « altérées ou évoluées » dont le nombre est souvent très considérable. A côté de ces multiples éléments en voie de vieillissement ou d'histolyse, on cherche vainement des traces de régénérescence, mais les figures de karyokynèse font totalement défaut. Sur ces constatations a été établie la théorie de la fragilité extrême de la cellule type de la leucémie aiguë, soit qu'on la considère comme un élément de jeunesse extrême soit qu'on admette qu'elle n'est qu'une forme de pérévolution décadente.

Personnellement nous avons, après tant d'autres, constaté l'abondance de ces cellules dégénérées, mais étudiant des lames d'un même sang leucémique, fixé par des procédés différents nous avons pu noter que la proportion des éléments altérés variait dans des proportions considérables suivant les fixateurs employés. Il nous était notamment apparu que sur les lames traitées par le sublimé iodé le nombre des grands lymphocytes bien conservés était infiniment plus grand que dans les préparations fixées par la chaleur, l'alcool absolu, l'alcool éther ou le chloroforme.

Sur les conseils de notre maître J. Jolly et en collaboration avec lui, nous avons alors repris l'étude de ce grand lymphocyte en utilisant une méthode de fixation qu'il avait préconisée voici près de 20 ans. Cette méthode

consiste essentiellement, après avoir étalé le sang sur lame en couche mince à le plonger immédiatement et avant tout début de dessiccation dans un liquide fixateur déterminé. Beaucoup peuvent être employés mais on aura intérêt à utiliser le mélange chromo-osmique avec peu ou pas d'acide acétique (acide chromique à 10/0 30 volumes. Acide osmique à 10/0 10 volumes, acide acétique, une goutte facultativement). La fixation est obtenue au bout de 3 à 4 minutes. On lave ensuite à l'eau courante pendant un quart d'heure. Au premier lavage, on voit la couche de sang superficielle se détacher comme une mince membrane alors que la couche profonde reste adhérente. Après cette fixation on pourra employer directement les colorations les plus diverses : bleu de méthylène ; violet de méthyle ; thionine phéniquée ; bleu de Unna ; éosine-orange-bleu de méthylène. La coloration à l'éosine-orange-bleu de toluidine donne d'excellents résultats. Pour les colorations nucléaires à l'hématoxyline un mordantage préalable est nécessaire. On le réalisera en faisant agir pendant quelques secondes de l'alun de fer ou de la teinture d'iode (iode : 1 gr. alcool à 95° : 100 gr). L'iode sera enlevé au moyen de l'alcool absolu.

Les préparations de sang leucémique ainsi fixé sans dessiccation — suivant les principes appliqués chaque jour à l'étude histologique des autres tissus — montrent un aspect tout différent de celui que nous avons vu sur les préparations desséchées et fixées suivant les méthodes hématologiques usuelles. Le gros lymphocyte ne nous apparaît plus comme une cellule volumineuse à

protoplasma basophile, à noyau énorme sans réseau chromatique net, sans membrane visible. C'est une cellule de taille moyenne à peine plus grosse que les hématies et les petits lymphocytes. Le noyau toujours volumineux, bien coloré, est limité par une membrane très nette ; il contient 2 à 3 nucléoles caractéristiques ; son réseau chromatique peu développé, difficilement visible est d'une finesse extrême. Le protoplasma réduit à une mince bande circulaire n'est nullement basophile ; on y rencontre parfois de petites inclusions qui correspondent plus vraisemblablement à des mitochondries qu'à des granulations. De plus toutes les formes de dégénérescence, toutes les cellules évoluées ou altérées — et notamment ces grands réticulums fibrineux, stade ultime de la leucolyse, représentés dans la thèse de Boudet — font totalement défaut dans le sang fixé sans dessiccation. Par contre des mitoses s'y trouvent sinon en très grand nombre, du moins faciles à mettre en évidence et d'une netteté parfaite.

Comment expliquer de telles divergences entre des préparations semblables mais fixées les unes par les techniques classiques, les autres par la méthode de J. Jolly. Il est permis de penser que la dessiccation est la cause d'altérations profondes portant surtout sur le noyau mais atteignant également le protoplasma. C'est un grand lymphocyte modifié, ce sont des formes d'histolysé préexistant pas dans le sang circulant que nous montrent les préparations colorées après dessiccation. Ces artefacts n'existent pas sur les lames de sang fixées encore humide et d'autre part quantité de détails de struc-

ture que la dessiccation altérerait apparaissent au contraire avec évidence. Il paraît donc logique d'abandonner la notion « de fragilité bien particulière propre au grand lymphocyte » et en même temps de préférer à la description classique de cette cellule celle que l'on peut donner après utilisation de la méthode de fixation de Jolly.

b) **Métachromasies.** — Devant la difficulté — très réelle parfois — d'identifier le grand lymphocyte en se basant uniquement sur ses caractères morphologiques, nous avons entrepris — sur les conseils de notre maître le Dr Am. Cuyon — une série de recherches dans le but de trouver une réaction colorante métachromatique particulière à cette cellule, susceptible de permettre d'une manière en quelque sorte spécifique sa différenciation. Guidé par les recherches antérieures de Landet sur les caractères micro-chimiques des cellules à mucus nous avons employé tour à tour une série de colorants les uns simples, les autres composés. Nous résumons ci-dessous les techniques que nous avons utilisées.

1° *colorations simples.*

1° Hématoxyline de Bohmer ou hémateïne à l'alun de P. Meyer : préparations traitées pendant 30 minutes ; lavage à l'eau ; déshydratation à l'alcool ;

2° Brun de Bismarck en solution aqueuse faible ; préparations traitées pendant un quart d'heure ; lavage à l'eau et à l'alcool ;

3° Safranine D en solution dans l'eau d'aniline : préparations traitées 6 heures ; lavage à l'eau ; décoloration par l'alcool absolu.

2° colorations composées :

4° Vert de Méthyle. Rubine S. Orange G (mélange de Biondi-Heidenhain) : préparations traitées 6 heures ; lavage à l'eau ; déshydratation par l'alcool ;

5° Rubine S à saturation dans l'eau d'aniline et acide picrique (méthode d'Altmann modifiée) : préparations traitées à chaud pendant une minute par la rubine ; lavage à l'eau ; action pendant une minute d'un mélange à parties égales d'alcool absolu saturé d'acide picrique et d'eau distillée ; abandon de la préparation pendant 24 heures dans l'alcool absolu ;

6° Safranine et hématoxyline en mélange à parties égales : préparations traitées une heure, lavées et décolorées à l'alcool ;

7° Safranine et acide picrique : préparations traitées pendant 6 heures par la safranine en solution dans l'eau d'aniline, puis plongées pendant une minute dans une solution d'acide picrique : décoloration à l'alcool absolu.

8° Safranine et bleu Victoria ; préparations traitées pendant 6 heures par la safranine en solution dans l'eau d'aniline ; lavage à l'eau ; coloration par le bleu Victoria pendant 5 minutes ; lavage à l'alcool absolu.

9° Rubine S et bleu Victoria (méthode de Landel modifiée) : préparations traitées pendant une minute par la rubine S, lavées dans l'eau puis dans une solution de carbonate de lithium à saturation dans l'alcool à 75°. Abandon pendant 24 heures dans l'alcool absolu additionné de quelques gouttes d'une solution concentrée de bleu de Victoria. Lavage.

10° Orcanette (orcanette en solution dans un mélange à parties égales d'hydrate de chloral et d'eau distillée). Préparations traitées 2 heures. Lavage à l'alcool absolu.

Nous avons, en utilisant ces techniques de coloration, multiplié les examens de sang leucémique et comparativement les examens du sang normal. Nos essais ont été négatifs. Sans doute par quelques-unes de ces méthodes nous avons pu mettre en évidence des phénomènes de métachromasie dans le grand lymphocyte ; mais ils ne lui sont pas particuliers. On les retrouve chez le lymphocyte vrai et en général chez les éléments mononucléés du sang.

A côté de ces essais infructueux nous n'aurons garde d'omettre que Sabrazès a pu obtenir une nuance violâcée métachromatique du noyau de la cellule souche par l'emploi de son bleu en coloration post-vitale.

c) **Motilité.** — En collaboration avec J. Jolly nous avons repris l'étude de la motilité du grand lymphocyte.

Il était intéressant de savoir si cette cellule était douée de mouvements amiboïdes, susceptible par conséquent de diapédésier ou si suivant les anciennes théories d'Ehrlich pour les lymphocytes, elle n'était capable d'arriver dans le sang que passivement par une élévation de pression de la lymphe ou par une attraction chimiotaxique spéciale. Pour cette étude nous avons utilisé la technique suivante : une goutte de sang un peu épaisse est recueillie sur une lame. On recouvre immédiatement d'une lamelle et on lute à la paraffine sans laisser au

sang le temps de sécher. Il ne doit pas d'autre part être étalé en couche trop mince pour rester liquide. Les préparations ainsi obtenues permettent de poursuivre l'observation pendant plusieurs heures et même plusieurs jours. On les examine à la température du laboratoire puis sur la platine chauffante de Malassez.

Grâce à cette technique nous avons pu constater que la cellule lymphoïde indifférente était mobile ; mais ses mouvements sont très lents, peu étendus, peu développés, encore moins énergiques que ceux des lymphocytes, rappelant ceux des myéloblastes et des myélocytes de la leucémie myéloïde chronique. Ces mouvements ne s'observent pas à la température du laboratoire, mais en chauffant doucement on les voit se manifester vers 37°, c'est-à-dire à une température voisine de celle du corps et persister entre 38° et 40°. Il s'agit en somme d'une cellule à activité réduite mais suffisante, sans doute, pour diapédésér.

d) Résistance leucocytaire. — L'étude de la résistance leucocytaire — faite soit suivant la méthode de Achard et Feuillée avec de l'urée en solution chlorurée hypotonique congelant à -0.60 , soit suivant la méthode de Achard et Louis Ramond avec le chlorure de sodium à 2,50 0/0 additionné de 2 0/0 de citrate de soude — a été rarement pratiquée sur le grand lymphocyte de la leucémie aiguë.

Dans une observation (1909) de Achard, Louis Ramond et Ch. Foix, la résistance des leucocytes, en solution hypotonique de sel marin, s'est montrée à peu près normale

tant pour les leucocytes normaux que pour les formes pathologiques.

Dans une observation de 1918, Achard et Leblanc ont trouvé une résistance aux solutions hypotoniques, normale pour les grands lymphocytes.

Dans une autre observation, les mêmes auteurs notent une résistance amoindrie.

Personnellement, étudiant dans deux cas de leucémie aiguë, la résistance leucocytaire en utilisant la méthode d'Achard et Ramond, nous avons trouvé les deux fois cette résistance normale. En dépit du petit nombre de constatations relatées c'est, semble-t-il, la conclusion qu'il faut adopter.

e) **Activité leucocytaire.** — L'étude de l'activité leucocytaire, c'est-à-dire de l'aptitude des cellules à incorporer des particules solides est due à M. Achard et à ses élèves.

Quelques auteurs ont étudié l'activité des cellules lymphoïdes indifférentes de la leucémie aiguë en utilisant soit des grains d'encre de Chine, soit des levures de muguet stérilisées. Ils sont arrivés à la conclusion que cette activité était nulle ou extrêmement faible.

f) **Propriétés biologiques.** — L'étude des propriétés biologiques des cellules sanguines remonte aux travaux de Portier sur les oxydases dans la série animale (1897) et à ceux d'Achalme et Leber sur les ferments protéolytiques des globules blancs (1899). Depuis, ces questions ont été reprises par nombre d'auteurs et plus particulièrement, en France, par Noël Fiessinger et ses collabora-

teurs P. L. Marie et Roudowska, en Allemagne, par Muller, Jochman, W. Schultze; en Amérique, par G. S. Graham. A l'occasion de nombreux cas de leucémie aiguë, l'étude des diastases du grand lymphocyte a été faite. On pensait que mieux que l'étude morphologique elle fournirait des éléments de différenciation et permettrait de la situer exactement dans l'hématopoïèse.

Broussolle dans sa thèse — à laquelle nous avons fait de nombreux emprunts — a donné de ces travaux un résumé critique excellent. Lui-même par l'étude biologique de 3 cas de leucémie aiguë a apporté à la question une contribution personnelle importante.

1° *Ferment protéolytique*. — On le met en évidence par la méthode de Muller et Jochman : répartition de fines gouttelettes d'un culot de sang centrifugé sur du sérum coagulé de bœuf; apparition de cupules arrondies plus ou moins profondes au niveau des gouttelettes si la réaction est positive. Une variante de la méthode proposée par Fiessinger et P. L. Marie consiste en l'emploi d'une plaque d'albumine d'œuf coagulée.

La recherche du ferment protéolytique dans la leucémie aiguë a donné des résultats contradictoires. En 22 observations, Broussolle a trouvé 11 résultats positifs, 1 résultat positif faible, 10 résultats négatifs. Cette discordance dans les résultats pourrait tenir « à l'alcalinité du milieu ou à l'antiferment constant dans le sérum ». Elle résulte plus vraisemblablement « de ce que les méthodes employées mesurent les propriétés fermentatives de la masse leucocytaire totale et non pas de façon élective, celles de tel ou tel type de cellule ». Le sang des leucémiques con-

tient en effet à côté des grands lymphocytes une quantité plus ou moins importante de myélocytes et de polynucléaires : or, le fait est formellement établi, myélocytes et polynucléaires renferment du ferment protéolytique. Dans ces conditions il est difficile de savoir si une réaction doit sa positivité uniquement aux éléments de la série myéloïde ou en même temps qu'à eux aux cellules indifférenciées. Une expérimentation pour être concluante devrait porter sur un sang leucémique à formule sanguine très pure : elle a été réalisée chez notre malade n° 1 puisqu'à la période terminale de la maladie la formule leucocytaire montrait 98 o/o d'éléments embryonnaires et seulement 2 o/o de myélocytes et polynucléaires. Or, Broussolle recherchant dans le sang de ce malade la réaction des protéases la trouvait négative.

Il y a là un gros argument en faveur de l'absence de ferment protéolytique dans le grand lymphocyte. Toutefois il serait prématuré d'appliquer cette conclusion à d'autres éléments et en particulier à ces myélocytes orthobasophiles qui caractérisent quelquefois la leucémie aiguë. Il serait intéressant de pouvoir eux aussi les étudier isolément. Une démonstration positive de la présence de protéase dans ces myélocytes outre qu'elle fournirait un élément de différenciation entre eux et le grand lymphocyte, expliquerait les discordances fournies pour la recherche du ferment protéolytique, en ce qui concerne les leucémies aiguës en général.

2° *Ferment oxydase*. — La recherche des oxydases dans les éléments leucocytaires beaucoup mieux

que la réaction de Weber qui indique le pouvoir fermentatif du sang total se fera en utilisant la méthode (1909) de Walter Schultze à l'indophénolblau. Sur des lames de sang séché et fixé au formol on fait agir le réactif de Richmann composé de deux solutions : l'une de naphthaline l'autre de diméthyl-paraphénylène-diamine. A l'examen microscopique, les oxydases apparaissent sous forme de grains bleuâtres contenus à l'intérieur des cellules.

Fiessinger et Broussolle ayant réuni 55 cas de leucémie aiguë où la réaction avait été pratiquée soit sur des coupes anatomo-pathologiques, soit sur des lames de sang ont constaté que 22 fois la réaction avait été positive, 7 fois faiblement positive, 26 fois négative. Comment expliquer ces résultats contradictoires. On peut les attribuer avec Noël Fiessinger et Roudowska à l'extrême sensibilité d'un réactif qui en quelques heures s'altère. On peut aussi admettre que la présence d'oxydases est l'indice d'une différenciation cellulaire que l'examen morphologique ne permet pas encore d'apercevoir.

3° *Ferment peroxydasique.* — A côté de l'oxydase que nous venons d'étudier, il en existe une autre que l'on désigne sous le nom de peroxydase ou oxydase indirecte. Elle se distingue « par la faculté qu'elle possède de décomposer l'eau oxygénée et d'utiliser pour les oxydations la molécule d'oxygène dégagée. »

La preuve de l'existence du ferment peroxydasique a été fournie par Noël Fiessinger et Roudowska.

Cette dernière dans sa thèse a donné la technique qui permet sa recherche : « sur une lame de sang bien étalé

verser une solution à 2 o/o de benzidine dans l'alcool. Contact 10 minutes. Faire couler et remplacer par de l'eau oxygénée préparée en diluant 20 fois l'eau oxygénée Perhydrol-Merck. Quand le sang se colore en vert pâle on balaie avec de l'eau distillée et on sèche rapidement. On peut pour terminer faire une courte coloration à la safranine faible.

Traités par cette méthode les lymphocytes et les mononucléaires gardent leur aspect habituel. Les polynucléaires apparaissent remplis de granulations : les unes petites, nombreuses, analogues à celles des neutrophiles, les autres, rares, volumineuses, de coloration rose.

Dans 3 cas de leucémie aiguë, Broussolle en utilisant la méthode de Fiessinger et Roudowska, modifiée par Graham, a trouvé la réaction négative pour les cellules souches caractéristiques. Ces résultats concordent pleinement avec ceux, assez rares, observés antérieurement.

D'autres ferments ont été recherchés dans le sang des leucémiques aigus : lipases, (Lœderich, Debré et Gastinel), protéases, lipases et maltases (Morris et Boogs), lipoïdases (Fiessinger et Broussolle). La rareté des expérimentations, le fait qu'elles ont porté non sur la cellule embryonnaire mais sur la totalité des leucocytes ne permettent pas actuellement tout au moins de tirer des conclusions.

De l'ensemble de ces recherches — en dépit de quelques résultats discordants on peut déduire que tout autant qu'au point de vue morphologique, le grand lymphocyte est au point de vue biologique une cellule encore nettement indifférenciée.

g) Situation du grand lymphocyte dans le cadre des cellules sanguines. — Il faut maintenant essayer de déterminer quelle place occupe dans le cadre des cellules sanguines l'élément que nous venons d'étudier au point de vue morphologique et biologique et que nous avons indifféremment désigné sous les noms de leucoblaste, cellule indifférenciée, grand lymphocyte. Cette question a été l'objet de controverses sans fin, les hématologistes lui attribuant une valeur essentiellement différente suivant leur conception personnelle de l'hématopoïèse.

Ehrlich, le premier, rejetant la vieille théorie uniciste de Virchow, admit que dès leur origine les éléments figurés du sang se divisent en deux groupes : d'une part les éléments hémoglobifères et les cellules granuleuses ; d'autre part les cellules dépourvues de granulations. Il rangeait dans ce second groupe le lymphocyte de grande taille de la leucémie aiguë. En outre, il le considérait comme de nature lymphoïde issue, comme tous les éléments agranuleux, des centres lymphatiques de l'organisme (amygdales, thymus, ganglions, follicules de l'intestin) et il opposait cette origine à celle des cellules granuleuses qui naissent de la moelle osseuse.

Mais les travaux de Pappenheim et de ses élèves vinrent montrer combien était artificielle la systématisation hématopoïétique des tissus lymphoïde et myéloïde. Ils démontrèrent en effet que la moelle osseuse « est un tissu sanguiformateur d'une complexité beaucoup plus grande puisqu'à côté des cellules d'ordre myéloïde il renferme des lymphocytes ». Inversement « cette pro

priété du tissu médullaire peut dans certains états pathologiques, être acquise par les tissus de nature lymphoïde ». En outre « certaines cellules, comme les plasmazellen sont formées indifféremment dans l'un et l'autre tissu ». Pour Pappenheim et son école, le lymphocyte de grande taille ne représenterait ni une cellule lymphoïde, ni une cellule myéloïde mais une cellule souche naissant indifféremment dans la moelle ou dans les ganglions, où elle occupe le centre germinatif du follicule clair : d'où le nom de lympho-myéloblaste qui lui fut donné pour montrer qu'elle se trouvait à l'origine de tous les éléments blancs que l'on trouve dans le sang.

A la doctrine de Pappenheim vint s'opposer le néo-dualisme. Nægeli décrivant le grand lymphocyte, admit qu'il s'agissait bien d'une cellule souche mais que suivant qu'elle se développait dans les ganglions ou dans la moelle des os elle donnait naissance à des éléments de la série lymphoïde ou de la série myéloïde : et dans sa thèse le lymphoblaste s'opposa au myéloblaste, aucune autre ressemblance n'existant entre ces cellules que celles qui sont communes à tous les éléments jeunes. Nægeli s'efforça d'apporter des arguments tirés de l'examen morphologique : le myéloblaste étant caractérisé par la présence de trois à quatre nucléoles, le fait qu'il n'a pas d'espace clair périnucléaire, la présence dans le protoplasma de granulations. Plus tard, on ajouta l'existence de grains azur. Inversement le lymphoblaste n'avait jamais plus de un ou deux nucléoles; grains d'Altmann et granulations y faisaient défaut, mais autour du noyau entre celui-ci et

le protoplasma on trouvait toujours un halo clair. Ces descriptions schématiques ne purent résister longtemps à l'examen : des grains azur furent retrouvés dans le cytoplasma des lymphoblastes et le nombre des nucléoles apparut à beaucoup comme un caractère différentiel d'une subtilité par trop grande. D'autres auteurs cependant se rallièrent à cette théorie du dualisme d'origine. Benda décrivit une cellule analogue au grand lymphocyte d'Ehrlich, différente suivant le tissu où elle prend naissance, mais il reconnut l'impossibilité d'isoler morphologiquement la myélogonie de la lymphogonie. Turck admit lui aussi l'existence de deux cellules semblables, distinctes seulement par le lieu de naissance mais dérivant d'une première cellule lympho-myéloblastique. Les recherches biologiques ont semblé fournir à la thèse dualiste une force nouvelle. La réaction de Schultze permit de croire qu'on tenait un critérium d'évolution myéloïde plus précoce que la granulation et comme le fait remarquer Broussolle « pendant quelque temps toutes les leucémies aiguës furent sur la constatation de ce seul symptôme classées comme myéloïdes ». Depuis, comme nous l'avons vu en étudiant les diastases cellulaires, on s'est aperçu que la réaction de Schultze comportait de par l'instabilité du réactif employé de nombreuses causes d'erreur « et en Angleterre, Dunn ; aux Etats-Unis, Rosenthal ont montré que la différenciation biologique allait habituellement de pair avec une différenciation morphologique accessible à de bonnes méthodes de coloration ».

Boudet le premier a eu le mérite de faire table rase

de ces façons *subtiles* d'interpréter le grand lymphocyte. Pour lui, la leucémie aiguë est caractérisée par la présence d'une cellule souche, qui à ce stade initial ne peut être rangée ni dans la série lymphoïde, ni dans la série myéloïde et d'où dérivent toutes les cellules du sang normal ou pathologique : lymphocytes, myélocytes, hématies nucléées et secondairement hématies normales et polynucléaires. « Cette réaction embryonnaire, écrit-il, nous semble être la caractéristique de la formule hématologique dans la leucémie aiguë et celle-ci mieux que lymphoïde ou myéloïde pourrait être appelée leucémie à cellule embryonnaire ».

Si l'on veut faire rentrer l'élément type de la leucémie aiguë dans le cadre des leucocytes normaux, la théorie de Boudet est sans aucun doute celle à laquelle on peut se rallier. Il s'agit d'une cellule souche qui ultérieurement pourra évoluer dans le sens lymphocytaire ou dans le sens myélocytaire (et à notre avis le myélocyte orthobasophile du Dominici en dépit de l'absence de granulations et peut-être de ferments représente une ébauche d'évolution myélocytaire) mais qui au stade où nous le voyons est encore indifférenciable cytologiquement et biologiquement.

Nous appuyant sur ces caractères nous préférons au terme de cellule embryonnaire celui de cellule indifférente ou indifférenciée. Toutefois nous reconnaissons que cette appellation n'a de valeur que si on veut situer cette cellule dans le cadre de l'hématopoïèse normale en d'autres termes si on considère la leucémie aiguë comme une hyperplasie simple.

Il est nombre d'auteurs qui se sont élevés contre cette assimilation de la leucémie à une leucocytose. Ils ont admis que son processus hématologique différait de celui des infections, comme le processus histologique des tumeurs diffère de celui de l'inflammation. Il n'est pas niable que dans une inflammation il se produit une réaction des tissus portant sur des tissus différents mais que tous les tissus d'une région enflammée réagissent. Leurs réactions sont réglées d'une façon définitive et ces réactions ont une finalité, elles sont adaptées à la défense de l'organisme.

Dans la leucémie il en est autrement : tous les éléments blancs du sang ne s'accroissent pas indistinctement, nous assistons à la prolifération d'une seule variété cellulaire comme cela se voit dans le sarcome où la seule cellule conjonctive prolifère à l'exclusion des autres éléments du tissu conjonctif et où cet accroissement ne correspond à aucune finalité défensive. Faut-il admettre alors que la cellule de la leucémie aiguë est une cellule néoplasique. C'est la théorie de Sternberg pour qui les cellules altérées observées parfois et décrites sous le nom de cellules de Rieder sont de nature sarcoïde.

La plupart des auteurs allemands ont une opinion moins tranchée. Pour eux le grand lymphocyte de la leucémie aiguë avec les apparences d'un élément de l'hématopoïèse normale est seulement dans certains cas une cellule néoplasique. Pappenheim, Paltauf, von Dommarius admettent « que toute forme sous laquelle se présente la leucémie aiguë peut relever d'un processus

hyperplasiant ou d'un processus sarcoïde ». Elle n'est qu'une forme de réaction tissulaire indépendante de la diathèse pathologique qui provoque une irritation proliférante. D'après l'intensité de la prolifération tissulaire il se produit des formes définies soit à grands éléments, soit à éléments de tailles variées. Ces variétés de formes n'indiqueraient que le degré de virulence de l'agent nocif mais elles peuvent aussi bien être dues à une réaction tissulaire ne produisant pas de tumeur qu'à une réaction amenant la production de tumeurs ». Les cellules leucémiques qui se présentent sous une forme morphologiquement normale peuvent cytobiologiquement apparaître normales ou malignes : cela ne dépend que de la résistance et du pouvoir réagissant des tissus ».

Cette théorie d'une cellule d'apparence normale et qui se révèle tantôt comme un élément d'hyperplasie, tantôt comme un élément de métaplasie, nous apparaît à la lumière des faits cliniques comme singulièrement forte. Elle ne s'oppose pas aux conclusions que nous apportions il y a quelques mois avec J. Jolly et que nous nous permettrons de rappeler : « le grand lymphocyte si on le compare aux éléments de la moelle osseuse rappelle le myéloblaste par l'aspect de son noyau et ses nucléoles, mais il est plus petit et n'est que très faiblement basophile. Il est plus voisin des leucoblastes qu'on trouve dans les organes lymphoïdes, dans beaucoup de lymphadénomes et de sarcomes lymphoïdes. D'une part on sait bien aujourd'hui qu'il n'y a pas lieu d'opposer complètement dans l'hématopoïèse les ganglions à la moelle osseuse. D'autre part les lésions de la leucémie aiguë comme d'ailleurs

de la lymphocytémie sont des lésions tissulaires modifiant la moelle osseuse aussi bien que les ganglions. Enfin il s'agit presque là d'une cellule néoplasique et c'est peut-être un peu forcer les faits que de vouloir y trouver un stade connu et précis de l'évolution des cellules sanguines ».

SITUATION DES LEUCÉMIES AIGUES DANS LE CADRE DES HÉMOPATHIES

A cette question de l'interprétation de la forme macro-lymphocytaire caractéristique de la leucémie aiguë, se rattache très étroitement celle de la situation occupée par cette affection dans le cadre des maladies du système leucopoïétique. La classification encore admise aujourd'hui est essentiellement d'ordre histologique. Sous l'influence des travaux d'Ehrlich, de Lazarus et Pinkus, de Sabrazès, la maladie fut d'abord considérée comme lymphatique: elle était caractérisée par la présence dans le sang d'un élément dont la parenté avec le lymphocyte vrai semblait évidente et par l'hypergénésie constante du tissu lymphoïde. Ce fut l'opinion de Castaigne et Rathery, de Gilbert et Weil dans leur premier mémoire. Une conception diamétralement opposée ne tarda pas à se faire jour. Elle trouva en Aubertin (1906) son plus ardent défenseur. La leucémie aiguë est d'origine myélogène. Trois ordres d'arguments furent fournis à l'appui de cette thèse :

α) Argument clinique : la tuméfaction ganglionnaire est peu marquée,

6) Argument hématologique : la cellule mononucléaire agranuleuse observée n'est que la cellule myéloïde initiale.

7) Argument anatomique : la rate et les ganglions sont peu atteints ; au contraire une hyperplasie hâtive et imparfaite transforme entièrement la moelle diaphysaire.

Une conception intermédiaire s'efforça de concilier ces deux thèses opposées. Elle fut soutenue en Allemagne par Pappenheim. Il existe deux leucémies aiguës : une myéloïde, une lymphoïde. En France, Rieux a insisté longuement sur les caractères qui permettent de les différencier. Un premier caractère distinctif est d'ordre hématologique. « Le sang de la leucémie myéloïde aiguë montre plus que celui de la forme lymphoïde :

a) Une prolifération totale très élevée des cellules blanches ;

b) un polymorphisme extrême des mêmes éléments du moins au polymorphisme des types leucocytaires hyperplasiés qu'à leurs déformations, leur « atypicité ».

c) Malgré cette « atypicité » une filiation au moins esquissée de toutes les formes hyperplasiées. »

Un deuxième caractère différentiel est d'ordre anatomo-pathologique ;

« Dans la leucémie lymphatique aiguë, les ganglions et tout le système lymphoïde en général sont intéressés. La rate est tantôt normale, tantôt hypertrophiée et cette hypertrophie porte sur les régions lymphoïdes, c'est-à-

dire sur les corpuscules de Malpighi. La moelle osseuse montre un retour marqué à l'état fœtal.

Dans la leucémie myéloïde aiguë : les ganglions généralement peu hypertrophiés présentent une prolifération de cellules myéloïdes ; la rate modérément touchée présente une hyperplasie myéloïde marquée de la pulpe ; la moelle osseuse réagit en totalité ou en partie dans le sens myéloïde ».

Cette théorie du dualisme de la leucémie aiguë conserve encore de nombreux défenseurs. Personnellement elle ne nous paraît pas correspondre à la réalité des faits. Avec Boudet, nous admettons qu'il y a, non pas réaction lymphogène ou myélogène, mais reviviscence chez l'adulte du système hëmo-leucopoïétique de l'embryon.

Nous ne pouvons d'ailleurs nous dissimuler ce qu'a d'artificiel cet essai de classification des leucémies basée sur l'histologie. Il satisfait le besoin de schématisation de notre esprit. En réalité la seule classification logique et solide serait une classification étiologique. Elle reste jusqu'ici impossible dans l'ignorance où nous sommes de l'agent causal de l'affection et des conditions dans lesquelles elle peut se développer.

D'ailleurs quand comparant les cas décrits sous le nom de leucémie aiguë on considère leur polymorphisme clinique on est tenté de considérer que bien plutôt que d'une entité morbide il s'agit d'un syndrome hëmatologique susceptible d'apparaître au cours de toute une série d'affections. Frankel, il y a plus de vingt ans, arrivait déjà à cette conclusion que sous l'étiquette

de leucémie aiguë on rangeait plusieurs modalités cliniques différentes. Personnellement nous croyons qu'il peut exister une maladie leucémique aiguë primitive vraie avec ses symptômes, ses formes cliniques, son évolution, mais que presque toujours on est en présence d'états pathologiques disparates unis par un seul lien : une réaction hématologique à type leucémique aigu et par là nous entendons exclusivement une réaction sanguine particulière, une réaction à cellules embryonnaires.

Dans le cadre des affections à réaction leucémique aiguë, nous pensons qu'il faut distinguer tout d'abord des réactions passagères, dues à une irritation tissulaire et non à une transformation, Turck avait signalé autrefois des cas de maladies infectieuses à réaction sanguine embryonnaire, s'étant terminées cliniquement par la guérison, hématologiquement par le retour à la formule normale. Plus récemment, Sprunt et Evans ont rapporté les observations de six malades avec des symptômes si comparables qu'ils semblent constituer un syndrome clinique : « adultes jeunes, qui aussitôt après une amygdalite aiguë ou une rhino-pharyngite présentent des signes d'infection générale mal caractérisée (prostration, scapulalgie, raideur de la nuque, 36 à 39°). La rate et les ganglions du cou, de l'aîne, des aisselles sont hypertrophiés. L'affection guérit en 8 à 15 jours. Hématologiquement elle se traduit par l'apparition de grands lymphocytes et de formes anormales appartenant à la série lymphoïde. Ces modifications persistent quelque temps après l'infection aiguë puis la formule redevient

normale ». A côté de ces faits bien observés, il est vraisemblable qu'une quantité d'autres semblables passent inaperçus et on peut se demander si d'une manière générale nous ne voyons pas seulement les cas graves, fatalement mortels tandis que les cas bénins passent inaperçus et guérissent spontanément.

A ces réactions passagères s'opposent des réactions stables, permanentes, dues à la transformation des organes hématopoïétiques étant entendu que cette transformation se produit d'une manière relativement lente et que les leucémies, que nous observons, sont sans doute des affections évoluant depuis plus ou moins longtemps et arrivées à leur période terminale.

Mais entre ces deux types une transition existe, représentée par ce que l'on observe dans certaines leucémies myéloïdes chroniques. Depuis longtemps on a noté que celles-ci à leur période ultime prennent le caractère leucémique aigu. Il semble que cette transformation terminale puisse être précédée de modifications hématologiques transitoires de même ordre. Nous avons pu, grâce à l'obligeance du Dr Bisson, chef de laboratoire de radiothérapie à l'hôpital Saint-Antoine, examiner d'une façon prolongée deux malades atteints de leucémie myéloïde chronique. Nous avons vu apparaître chez l'un et l'autre des poussées aiguës répétées, séparées pour le premier par des intervalles de cinq mois, pour le deuxième de quatre mois avec pour caractères cliniques : une aggravation des symptômes généraux ; pour caractères hématologiques : la diminution du nombre des polynucléaires et des myélocytes et le passage dans

le sang en quantité importante de grandes formes lymphocytaires caractéristiques. On peut se demander si ces poussées aiguës successives ne constituent pas le mode évolutif ordinaire des leucémies myéloïdes chroniques. Du moins par leur répétition et leur caractère passager, elles constituent bien une véritable transition entre les réactions leucémiques que nous avons signalées précédemment et les leucémies embryonnaires vraies.

Pour ces dernières, comme nous l'avons déjà noté, nous pensons que dans la très grande majorité des cas, elles ne constituent pas une maladie autonome mais un syndrome hématologique capable d'apparaître au cours d'affections multiples qui tiennent sous leur dépendance le tableau clinique et commandent l'évolution ; car il importe de le remarquer, la durée des leucémies embryonnaires est essentiellement variable ; d'aucunes se terminent en quelques jours, certaines se prolongent des mois. Quant au polymorphisme symptomatologique si, comme nous, on veut bien admettre que le syndrome leucémique embryonnaire est susceptible d'apparaître, au cours de certaines intoxications, au cours de certaines infections, au cours de certaines tumeurs.

1°. *Syndrome leucémique embryonnaire au cours d'intoxications.* — Pappenheim en injectant de la saponine à des animaux, a reproduit une anémie avec apparition dans le sang de cellules lymphoïdes diverses et particulièrement de grands lymphocytes. Plus récemment, Meyer a pu rattacher à l'ingestion répétée de petites doses de naphthaline un cas de leucémie aiguë.

Expérimentalement il a obtenu en donnant à un chien des doses subtoxiques de ce corps des modifications profondes et caractéristiques de la formule sanguine.

2° *Syndrome leucémique embryonnaire au cours des infections.* — Il est vraisemblable que toutes les maladies infectieuses (dans certaines conditions qui restent encore inconnues) peuvent s'accompagner de réaction sanguine à type leucémique embryonnaire. Le fait, qu'un nombre appréciable d'hémocultures ou d'inoculations ont fourni des résultats positifs et permis de trouver dans le sang des sujets atteints de leucémie aiguë une série de microbes banaux, est déjà un argument sérieux. Une preuve — de même ordre — mais plus impressionnante encore, a été apportée par Sternberg, qui partant de streptocoques isolés du sang de trois leucémiques, réussit à obtenir le même tableau clinique et hématologique chez des lapins inoculés avec des cultures de ces microorganismes.

D'ailleurs, dans un certain nombre de cas, la coexistence de modifications hématologiques caractéristiques et du tableau clinique type d'une affection déterminée pose directement le problème des rapports existant entre cette affection et la leucémie embryonnaire.

A cet égard, les observations de Turk et Ludke sur des sujets atteints de septicémie streptococcique confirmée, avec concurremment réaction sanguine à grands lymphocytes, sont probantes.

Si (en dépit de Wassermann positifs) on aperçoit encore mal les rapports de la syphilis et de la leucémie embryonnaire, ceux que cette dernière présente avec la

tuberculose ont fait l'objet de travaux nombreux. Coley et Eving, Hirschfeld ont observé des cas de leucémie évoluant de manière tout à fait classique et à l'autopsie desquels ils ont trouvé des foyers nécrotiques renfermant des bacilles tuberculeux. Plus récemment la question a été reprise par Nanta, Rienzi, P. E. Weill et Coste. Pour ces derniers auteurs il faudrait distinguer deux catégories de cas.

« En premier lieu des cas où à l'autopsie on trouve tuberculose et leucémie combinées du système hématopoïétique; les lésions de cette leucémie allant du simple myélome non dégénératif dont l'origine bacillaire n'est révélée que par l'inoculation au cobaye, jusqu'à la lésion nécrosique brutale sans tuberculose histologique, en passant par la forme habituelle avec cellules géantes et épithélioïdes; dans la plupart des cas, abondants bacilles acido-résistants.

« En deuxième lieu des cas où à une leucémie cliniquement et anatomiquement prouvée s'associent des lésions anciennes torpides de bacillose soit d'un sommet, soit ganglionnaire. »

Dans le même cadre des syndromes leucémiques embryonnaires apparaissant au cours des infections il faut encore placer les constatations faites :

Par Lichly (Cleveland. Med. Journ.) : cas de malaria avec apparition d'un tableau sanguin de leucémie aiguë; par Rolly, par C. E. Simon et C. W. Judd., réactions leucémiques embryonnaires consécutives à des angines diphtériques;

Enfin celles, plus curieuses, de Everett, J. Brown, qui

vit une leucémie aiguë constituer un véritable accident anaphylactique après une injection de sérum antitétanique.

3° *Syndrome leucémique embryonnaire au cours des tumeurs.* — La démonstration la plus nette de leur existence est fournie par ce que l'on observe au cours des chloromes, qu'il s'agisse de ces chloromes types décrits par Paviot comme « une masse oblongue située au-dessus de chaque globe oculaire, soulevant la paupière supérieure » ou de ces chloromes du sein dont les observations se sont multipliées en ces dernières années N. V. Simon, (*Berlt Klin, Woch*) Mont-Reid (*Arch. John's Hopkins Hospital*). Dans tous ces cas la base clinique commune est la formation de tumeurs osseuses médullaires ou ganglionnaires de teinte pistache ; la base hématologique est la prédominance plus ou moins marquée des grands lymphocytes sur les autres cellules.

Mais ce n'est pas seulement au cours des chloromes qu'on peut voir survenir la réaction leucémique embryonnaire. Un autre exemple nous est fourni par la leucosarcomatose que caractérise la naissance d'une tumeur en un point quelconque du système lymphatique et secondairement l'apparition d'un état sanguin identique à celui qu'on observe dans la leucémie aiguë. Notons en passant la différence qui existe entre la leucosarcomatose et certaines tumeurs du tissu myéloïde comme la chloromyélosarcomatose s'accompagnant d'un tableau sanguin myéloïde ; dans ce cas l'état sanguin ne permet pas d'affirmer le diagnostic, les myéloblastes

pouvant être considérés comme des éléments néoplasiques ayant pris naissance au dépens de la tumeur.

Enfin en ces dernières années les observations se sont multipliées de néoplasmes accompagnés de réaction hématologique à grands lymphocytes. Nous nous contenterons de signaler celles rapportées par Kr. Thue (in Norsk magasin for lægevidenskaben) de tumeurs du thymus, vérifiées par la radiographie, confirmées par l'autopsie, et s'étant accompagnées hématologiquement du tableau typique de la leucémie embryonnaire.

De cet exposé rapide que conclure ? Certains auteurs allemands pensent qu'il existe deux ordres de leucémie aiguë :

Une leucémie vraie correspondant aux tumeurs ;

Une leucémie secondaire, chimiotaxique ou mécanique.

Cette distinction n'explique pas comment des affections si diverses sont susceptibles de provoquer une réaction hématologique identique. Par quel mécanisme commun provoquent-elles cette réponse des organes hématopoïétiques ? Et mieux encore ; puisque c'est seulement dans certains cas que infections ou intoxications provoquent cette réponse quelles conditions spéciales se trouvent donc réalisées lorsque les grands lymphocytes apparaissent en abondance dans le sang. A notre avis, une expérience déjà ancienne de Ludke est susceptible de fournir une amorce d'éclaircissement. Cet auteur, injectant des cultures de streptocoques virulents à des animaux préalablement anémiés par des injections de pyrodine a observé une sorte d'état leucémique du

sang, comme si l'agent microbien n'avait agi qu'après une sensibilisation préalable du tissu sanguiformateur. Poisons chimiques, toxines microbiennes et probablement aussi poisons cancéreux ne déterminent sans doute une réaction leucémique embryonnaire que lorsqu'ils agissent sur des organes hématopoïétiques ayant préalablement subi une sensibilisation spécifique. La nature de cette sensibilisation : telle est le véritable problème que pose la leucémie aiguë embryonnaire.

OBSERVATIONS

Obs. n° 1. (AM. COYON et J. LAVEDAN). — B... (Henri), trente-six ans, manoeuvre, entre à l'hôpital Saint-Antoine (salle Axenfeld, lit 1), le 16 octobre, pour faiblesse générale. Le début de la maladie est difficile à préciser ; le premier symptôme objectif remonte au début d'août, il aurait consisté en une desquamation cutanée étendue à tout le corps (tête, thorax, abdomen, membres) apparue brusquement un matin et ne s'accompagnant ni d'éruption, ni de modifications de l'état général. A la consultation de l'hôpital Saint-Louis, où le malade fut examiné, on conseilla seulement des applications de pommade soufrée. La desquamation continua quelques jours en fines squames furfuracées, puis s'atténua et disparut.

Peu après, de nouveaux symptômes apparaissent : fatigue, inappétence, et surtout céphalée intense s'accompagnant de bourdonnements d'oreilles avec vertiges et tendances syncopales. Un auriste consulté diagnostiqua une obturation de la cavité nasale gauche par hypertrophie du cornet et indiqua qu'une intervention serait nécessaire, mais ultérieurement après amélioration de l'état général, dès cette époque sensiblement altéré. Sous l'influence du traitement prescrit, les troubles locaux disparurent, mais l'asthénie et l'inappétence persistèrent, tandis que de la dyspnée d'effort apparaissait, que l'amaigrissement devenait

apparent, que se développait dans la région sous-maxillaire droite une petite tuméfaction dure et indolore.

Le 6 septembre, le malade à bout de forces doit quitter son travail. Il se repose chez lui pendant un mois sans que son état s'améliore. Le 8 octobre il prend un emploi peu fatigant de tri-porteur, mais au bout de quelques jours il doit y renoncer. Le 16 octobre il entre à l'hôpital.

Le sujet a fait son service militaire en Tunisie dans une région infectée de paludisme, mais n'en a jamais présenté la moindre atteinte.

Mobilisé en août 1914, dans un régiment d'infanterie, il y est resté jusqu'en octobre 1918, époque où pour la première fois il a été évacué à la suite d'une blessure légère de la face par éclat d'obus.

Revenu au front, il est fait prisonnier quelques jours avant l'armistice et emmené à Francfort où il contracte la grippe. A la même époque, apparition d'une dermatose qui fut qualifiée tour à tour d'impétigo, d'ecthyma, de gale infectée et qui, mal soignée, persista pendant plusieurs mois.

Rentré en France et démobilisé en mars 1919, notre malade reprit ses occupations et put les continuer normalement jusqu'à l'apparition des troubles que nous avons relatés.

L'interrogatoire ne permet de retrouver chez lui ni alcoolisme, ni spécificité, ni tendances hémorragiques.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires. Pas d'hémophilie familiale.

Le jour de l'entrée à l'hôpital (16 octobre 1920), nous trouvons un sujet de taille moyenne, légèrement dyspnéique, très notablement amaigri (il aurait perdu 4 kilogs en un mois et demi). Le faciès est pâle, les muqueuses oculaires et gingivales sont décolorées. Il n'existe sur le corps aucune tache purpurique. La région sous-maxillaire droite est déformée par une tuméfaction du volume d'une grosse noi-

sette, tuméfaction due à la présence d'un gros ganglion dur, indolore, mobile sur les plans profonds, non adhérent à la peau. La palpation montre en outre une micropolyadénie presque totale. Les ganglions des groupes inguinaux et axillaires sont perceptibles ainsi que ceux des chaînes cervicales. Pas de ganglions épitrochléens.

Le malade tousse et expectore avec abondance : expectoration muco-purulente banale, sans trace de crachats nummulaires.

L'examen physique de l'appareil pulmonaire donne les résultats suivants :

Inspection et palpation : Néant.

Percussion : Submatité au sommet droit en avant et en arrière.

Auscultation : Sommet droit (avant et arrière). Inspiration rude et soufflante. Expiration prolongée. Retentissement de la toux et de la voix. Pas de craquements. Quelques sibilances dans l'étendue des deux poumons.

Le cœur n'est pas augmenté de volume. Les bruits en sont bien frappés. On n'entend ni souffle orificiel, ni souffle anémique.

Le pouls est régulier, petit. La tension prise au Pachon est basse : M 12—Mn5.

Du côté de l'appareil digestif, quelques signes fonctionnels sont à noter : anorexie sans dégoût électif, digestions lentes et pénibles avec sensation de pesanteur épigastrique et régurgitations acides, pas de vomissements, légère constipation.

Jamais de sang dans les selles.

Cliniquement, peu de symptômes : la langue est saburrale, mais il n'y a aucune trace d'angine ou de stomatite. L'abdomen est souple, non douloureux. Pas d'ascite. Le toucher rectal ne révèle rien d'anormal.

Le foie est gros, étendu du quatrième espace intercostal jusqu'à deux travers de doigt au-dessous des fausses côtes.

On accroche facilement le bord inférieur qu'on sent épaissi, mais régulier. La palpation de la région hépatique n'est pas douloureuse.

La rate est augmentée de volume : sa matière atteint 12 centimètres de hauteur sur la ligne axillaire ; à droite elle se confond avec celle du foie, à gauche elle se prolonge très en arrière.

La palpation abdominale ne permet pas de trouver de ganglions mésentériques.

Les urines sont abondantes (1.600 gr.), limpides, peu colorées. Elles ne contiennent ni sang, ni sucre, ni albumine.

L'examen du système nerveux ne révèle aucune lésion organique. Les réflexes sont normaux. Il n'y a ni troubles visuels, ni troubles auditifs.

La température est modérée, atteignant à peine 38°. L'état général paraît profondément touché.

Devant ce tableau clinique on hésite entre leucémie ou tuberculose. On décide d'examiner le malade à la radioscopie et de pratiquer l'examen du sang et des crachats.

La radioscopie montre :

Un sommet droit obscur et s'éclairant mal à la toux ;

De gros ganglions hilaires surtout volumineux à droite ;

Une rate hypertrophiée.

Après homogénéisation la recherche du bacille de Koch dans les crachats est négative.

L'examen hématologique (voir les résultats plus loin) permet de porter le diagnostic de leucémie aiguë.

26 octobre 1920. Le malade se plaint de gêne à la mastication et à la déglutition. L'examen de la cavité buccale ne montre rien d'anormal, ni du côté des gencives, ni au niveau du voile du palais ou des amygdales.

Les signes physiques précédemment observés persistent sans modifications.

La température atteint 40°. Le pouls est à 130. L'alimentation est difficile, la prostration intense.

30 octobre. Le malade a présenté un peu de mélæna : les matières sont colorées par une quantité, d'ailleurs minime, de sang rouge pâle. Le toucher rectal ne montre pas d'hémorroïdes. La palpation de l'abdomen est douloureuse, amenant un léger degré de contracture, surtout au niveau de l'angle colique droit.

La température s'est abaissée au-dessous de 37°.

Le pouls est à 88. Le malade se sent mieux. Il s'est alimenté et a pu quitter son lit.

2 novembre. A la suite d'une injection de 0 gr. 05 de nucléinate de soude la température s'est élevée à 40 : hyperthermie réactionnelle accompagnée de violents frissons et de sueurs profuses.

On n'a plus observé de mélæna. Par contre, à trois ou quatre reprises de légères épistaxis sont survenues en dehors de tout traumatisme.

Les signes physiques observés à l'entrée : hépato et splénomégalie, hypertrophie ganglionnaire, persistent sans tendance à augmenter.

Les urines restent claires et abondantes, ne contenant ni sucre, ni sang, ni albumine.

L'état général est mauvais. En une semaine, le poids du malade s'est abaissé de 61 kilogr. 800 à 59 kilogr. 500.

12 novembre. Peu de modifications. Le malade se plaint d'une toux violente amenant une expectoration légèrement sanguinolente. Il est dyspnéique.

L'examen des poumons montre peu de signes : quelques râles de bronchite disséminés. La recherche du bacille de Koch dans les crachats est toujours négative.

La température est oscillante avec élévation vespérale d'un ou deux degrés.

Le pouls est petit, rapide, la pression artérielle toujours basse : max. 11 — min. 6.

Le malade est moins fatigué, il s'alimente et circule un peu dans la salle.

13 novembre. Radiothérapie sur la rate et le ganglion sous-maxillaire.

16 novembre. Epistaxis répétées mais peu abondantes.

22 novembre. La température s'est brusquement élevée et dépasse 40. Le pouls est à 120. Le malade très dyspnéique et très abattu ne quitte pas son lit. Il ne s'alimente plus.

L'examen physique ne montre aucun signe nouveau.

24 novembre. De violentes coliques ont été suivies d'une débâcle diarrhéique sanguinolente. A l'examen, on trouve un abdomen ballonné, mais souple et non douloureux à la palpation.

Le foie et la rate sont sans modification depuis l'entrée à l'hôpital. Par contre, les ganglions inguinaux et axillaires se sont hypertrophiés et forment, surtout à droite, de grosses masses dures, irrégulières, indolores.

Les urines, jusqu'ici abondantes, sont rares, foncées, albumineuses. Elles ne contiennent pas de sang.

Température, 40. Pouls, 130.

26 novembre. La température est tombée au-dessous de 38, mais le pouls reste rapide à 120, petit, avec tendance au dicrotisme et quelques intermittences.

Le malade est agité et délire. Il ne s'alimente plus du tout.

L'oligurie est très marquée. La quantité d'urine émise dans les vingt-quatre heures atteint à peine 150 c. c.

28 novembre. Le malade quitte l'hôpital, emmené par sa famille. Il est mort chez lui le 2 décembre.

RECHERCHES DE LABORATOIRE

A. Hémoculture sur bouillon peptoné :

20 octobre et 6 novembre; négatives.

B. Inoculations au cobaye et à la souris ;

Mêmes dates, négatives.

C. Dosage des albumines du sérum :

Albumine totale, 27 octobre.	87 g 50	12 novembre.	85 g
Sérine.	47 50	—	45
Globuline.	40	—	40
Nucléo-albumine	1 82	—	1 5

D. Dosages quotidiens de l'acide urique dans les urines :

Chiffres variant entre 3 et 5 grammes.

E. Numérations globulaires.

13 octobre.	Globules rouges.	3.200.000	Globules blancs.	220.000
23 —	—	3.000.000	—	300 000
26 —	—	1.950.000	—	320.000
30 —	—	2.000 000	—	500 000
8 novembre.	—	2.000.000	—	600.000
22 —	—	2.000.000	—	720.000

F. Formules leucocytaires :

	13/10	23/10	26/10	30/10	8/11	22/11
Grands lymphocytes	57,7	66,7	75	93	95	98
Lymphocytes vrais (pet. et moy.)	37,7	30,7	20	3,7	0	0
Myélocytes agran. orthobasophiles	0	0	0	0	0	0
— neutrophiles	0	0	1,2	1	1,8	1
— acidophiles	0	0	0	0	0	0
— basophiles	0	0	0	0	0	0
Polynucléaires neutrophiles	3,5	2,1	3,5	2	2,9	1
— acidophiles	0,4	0,5	0,3	0,3	0,3	0
— basophiles	0,1	0	0	0	0	0
Plasmazellen	0	0	0	0	0	0
Hématies nucléées	Pas	Pas	Rares	Rares	Quelques	Quelques

G. Dosage de l'hémoglobine :

16 octobre.	23 octobre.	26 oct.	30 oct.	8 nov.	22 nov.
0 50	0 60	0 60	0 50	0 50	0 50

H. Résistance globulaire :

Sang total, hémolyse commençant dans les solutions à 5/000.

Sang déplasmatisé. Hémolyse commençant dans les solutions à 5/000.

Obs. n° 2. (Personnelle). — Georges G. 34 ans, ciseleur.
La maladie a débuté brusquement le 29 mars 1920 par une

angine rouge s'accompagnant d'une céphalée intense et de quelques troubles digestifs : langue saburrale, nausées, vomissements. Température dépassant 40°. Un médecin consulté prescrivit repos, diète écachée, gargarismes à l'eau oxygénée, purgation de calomel. Très rapidement les symptômes s'amendèrent. Au bout de trois jours la fièvre était tombée, la dysphagie avait disparu. Localement il ne persistait plus trace de symptômes angineux. Le 5 avril le malade reprenait son travail bien qu'il conservât de l'anorexie et une tendance à la fatigue rapide. Au bout d'une semaine il dut à nouveau quitter ses occupations à cause d'un léger degré d'embarras gastrique : vomissements, diarrhée, douleurs abdominales localisées à la région appendiculaire. Pas de température. Ces manifestations, d'ailleurs légères, durèrent peu, mais laissèrent derrière elles un état d'asthénie intense. Ne pouvant travailler le sujet décida de partir à la campagne pour une quinzaine de jours. Une médication stimulante — liqueur de Fowler et noix vomique — fut prescrite. Mais, loin de disparaître, l'anorexie et la fatigue s'accrurent progressivement. En moins de deux semaines le poids tomba de 74 à 67 kilogs; des sueurs nocturnes, un peu de dyspnée apparurent en même temps que chaque soir la température s'élevait aux environs de 38°.

Antécédents héréditaires. — Père et mère en bonne santé; 1 frère et 1 sœur vivants; 1 sœur morte en bas âge de diphtérie; pas d'hémophilie familiale.

Antécédents personnels. — Dans l'enfance : coqueluche, rougeole, diphtérie; à 17 ans : scarlatine qui semble avoir été relativement bénigne et ne s'est pas accompagnée de complications rénales : l'examen des urines fait à plusieurs reprises n'a jamais montré d'albumine; à 24 ans : chancre de la verge, roséole, ulcérations buccales. Traitement par l'huile grise, il semble d'ailleurs que le malade se soit soigné très irrégulièrement bien qu'aucun autre accident spécifique n'ait été observé ultérieurement.

Rien d'autre à signaler. On ne relève ni atteinte pulmonaire, ni réaction ganglionnaire antérieures. Pas d'alcoolisme. — N'a jamais quitté la France.

Antécédents collatéraux. — Marié. — Pas d'enfants.

Examen le 2 mai.

On est en présence d'un malade très amaigri et qui bien que couché est légèrement anhélant. On est frappé par la pâleur cirreuse du visage, la décoloration des lèvres et des muqueuses oculaires et gingivales. Il n'existe sur le corps aucune tache purpurique. Il n'y a pas d'adénopathie apparente, mais la recherche systématique des ganglions permet de mettre en évidence une micro-poly-adénie presque généralisée. Les ganglions sous-maxillaires ne sont pas perçus, mais les chaînes cervicales, les groupes axillaires et inguinaux sont nettement perçus. Il n'y a pas de ganglions épitrochléens.

Du côté de l'appareil respiratoire aucun signe fonctionnel à noter en dehors de la dyspnée; ni toux, ni expectoration. La palpation et la percussion sont négatives.

A l'auscultation, on trouve au sommet gauche une inspiration humée et rude; mais il n'y a pas de bruits surajoutés et le retentissement de la toux est peu marqué; pas de signes d'adénopathie trachéo-bronchique.

Le cœur est de volume normal. Pas de modifications du rythme, pas de bruits surajoutés, le pouls est rapide, petit, légèrement dicrote. La tension artérielle (prise au Pachon) est très basse : M. 10 m : 5.

Le foie est un peu gros, débordant les fausses côtes d'un travers de doigt. Il est légèrement douloureux à la pression. La rate n'est ni perceptible, ni percutable.

L'examen de la gorge et de la bouche ne montre aucune altération.

Pas de signes physiques du côté de l'appareil gastro-intestinal : la langue est blanche, un peu sèche; l'abdomen légèrement augmenté de volume mais sans ascite. — L'appé-

tit est nul. Des vomissements fréquents empêchent le malade de s'alimenter. Il y a un peu de diarrhée.

Système nerveux : néant. Réflexes normaux. Pas de troubles sensoriels.

Les urines peu abondantes ne contiennent ni sang, ni sucre, ni albumine.

L'état général est profondément altéré. Le malade est d'une faiblesse extrême ; tous les mouvements sont pénibles. Les nuits sont mauvaises : le sommeil est agité, interrompu fréquemment par des cauchemars. Température : 39°5.

Devant ce tableau clinique on pense à une tuberculose aiguë. On décide de faire une hémoculture, un séro-diagnostic, un examen de sang.

Le séro-diagnostic est négatif à l'Eberth, au para A, au para B.

La numération globulaire et l'établissement de la formule leucocytaire (voir plus loin les résultats) permettent de porter le diagnostic de leucémie aiguë.

Traitement : injection quotidienne de 0 gr. 15 de novarsénobenzol, opothérapie pluriglandulaire.

4 mai. — Le malade est très gêné pour respirer. Il tousse et crache : expectoration muqueuse banale, où l'examen ne montre pas de bacilles de Koch. L'auscultation — outre les signes constatés précédemment — montre quelques râles fins aux bases. Le cœur est rapide. La tension artérielle extrêmement basse : M. 8 - m. 4. En dehors de toute lésion bucco-pharyngée, l'alimentation reste difficile. La faiblesse est extrême. La température dépasse 40°.

7 mai. — Mêmes signes physiques et fonctionnels du côté de l'appareil respiratoire. Cœur un peu sourd, sans bruits surajoutés. Pouls 140. Pression M. 8 - m. 5. Bien que l'alimentation soit nulle, le malade a une diarrhée intense, fétide et glaireuse mais ne contenant pas de sang. Les ganglions restent perceptibles : durs, petits, mobiles. Les

groupes sous-angulo maxillaires sont maintenant pris. Le foie reste gros. La rate est hypertrophiée et perceptible. Etat général très mauvais.

10 mai. — Le malade ne s'alimente plus : il prend à peine un demi-litre de lait par jour. La diarrhée a cessé. Les urines rares (500 gr.) foncées contiennent des traces d'albumine, mais pas de sang.

12 mai. — Le malade a eu plusieurs syncopes. Il est d'une faiblesse extrême, plongé dans un état de torpeur dont on ne peut le tirer. L'alimentation est impossible. Anurie presque complète : 100 gr. en 24 heures. Θ oscillant entre 39 et 40°. Pouls irrégulier, incomptable. Dyspnée intense.

14 mai. — Mort à 10 heures du matin, dans le coma depuis la veille au soir.

EXAMENS DE LABORATOIRE

3 mai : Séro-Agglutination, négative à l'Eberth, au para A, au para B.

3 mai, 9 mai : Hémocultures en bouillon peptoné : négative.

3 mai, 9 mai : Inoculations au cobaye et à la souris : pas de résultats.

Dosages d'Acide Urique : 4 mai, 1 gr. 20. — 6 mai, 1 gr. 15.

8 mai, 1 gr. 40. — 10 mai, 1 gr. 05.

12 mai, 0 gr. 90.

9 mai : Réaction de Bordet-Wassermann dans le sang : $H^0 H^0 H^0 H^8$,

6 et 10 mai : Recherches du B. K. dans les crachats : négatives.

Examens de sang	3 mai	6 mai	9 mai
Globules blancs	180.000.	150.000.	220.000
Globules Rouges	2.250.000.	2.200.000.	1.750.000
Plaquettes	350.000.	350.000.	350.000
Hémoglobine	0.75..	0.75..	0.75

Formule Leucocytaire

Grands Mononoyau basoph.

et à protopl. leg. basoph.	60.5	63.4	65.5
Lymphocytes Normaux	27.2	21.6	20.5
Polynucléaires Neutrophiles	6.8	5.3	6.3
» Basophiles	0	0	0
» Eosinophiles	1.2	0.7	0.7
Myélocytes Neutrophiles	2.3	3.3	3.7
Myélocytes agranuleux orthob	2.0	2.7	3.3

Anisocytosé marquée. Pas de polychromatophilie. Pas d'hématies granuleuses. Rapport des globules rouges nucléés (pour 100 lymphocytes).

2,50 0/0 (3 mai) 3 0/0 (6 mai) 2,20 0/0 (9 mai) 2,80 0/0 (12 mai)

Résistance globulaire: Hémolyse commençant dans les tubes à 4,5 pour 1.000.

Résistance leucocytaire : normale.

Albumines du sérum.

6 mai 9 mai

81 g. Albumine totale 80 g.

42 g. Sérine 43 g.

39 g. Globuline 37 g.

Obs. 3. (Inédite) (D^r Am. COYON): Simonne S. 11 ans 1/2.

Examinée pour la première fois le 25 février 19... Très bien portante habituellement, se plaint depuis un mois et demi de douleurs qui d'abord localisées au coude et au genou se sont peu à peu étendues pour se généraliser à tous les membres inférieurs et supérieurs. En même temps que ces symptômes douloureux, est apparue une petite toux sèche, non quinteuse, n'amenant aucune expectoration, mais ayant résisté à toute médication béchique et antispasmodique. L'enfant a peu à peu perdu l'appétit, ses forces ont décliné; son caractère s'est modifié: elle est devenue triste et irascible. Depuis sept jours elle garde le lit: la température

est normale le matin, mais chaque soir il y a une petite élévation thermique aux environs de 38°.

Antécédents personnels. — Née à 8 mois. Nourrie au sein; entérite légère à 6 mois; depuis a toujours été bien portante, hormis une coqueluche il y a trois ans.

Antécédents collatéraux. — 1 frère et une sœur : bien portants.

Antécédents héréditaires. — Grands-parents en bonne santé; père gouteux. Mère jamais malade; tante maternelle morte de bacilllose pulmonaire depuis un mois.

27 février. — La malade se plaint d'une fatigue intense, de courbature douloureuse dans les membres, de toux et d'anorexie.

L'examen général montre : une enfant bien développée physiquement; intelligente et répondant avec netteté aux questions qui lui sont posées. Sa pâleur est extrême. Les muqueuses oculaires et gingivales sont sans lésions mais très décolorées. Il existe sur les jambes quelques petites taches bleuâtres, ecchymotiques, de taille variable. En outre la palpation permet de déceler des ganglions inguinaux, durs, petits, mobiles, surtout marqués à droite. Il n'y a ni ganglions cervicaux, ni ganglions axillaires, pas de ganglions épitrochléens.

Poumon et cœur : rien à noter.

Appareil Digestif : peu de signes physiques. Les dents sont en bon état. La langue est légèrement saburrale. Le ventre est souple, non douloureux. Au point de vue fonctionnel : ni diarrhée, ni constipation; un peu d'anorexie.

Foie : normal. Rate : non perceptible. Urines : claires, jaune pâle, abondantes, sans sucre, ni albumine. Pas de sang. Réflexes : normaux. Température : 38°. Puls 100. Etat général médiocre.

2 mars. — Les taches ecchymotiques signalées antérieurement se sont développées en nombre et en étendue. De plus,

l'enfant présente une petite hémorragie gingivale, qui prend naissance au niveau de la partie antérieure de l'incisive inférieure gauche et de la deuxième molaire inférieure gauche. Toute la gencive est d'ailleurs rouge, tuméfiée, douloureuse. Le voile du palais et les piliers sont congestionnés.

La réaction ganglionnaire déjà observée s'est accrue : les groupes inguinaux droits et gauches, les chaînes cervicales sont nettement perçus. L'abdomen est ballonné, sensible à la palpation. La rate est perceptible, débordant le rebord des fausses côtes. L'état général est mauvais : l'enfant est pâle, sans appétit, très fatiguée. Θ 39°. Pouls : 120.

3 mars. Hémorragies gingivales très nettes. Mêmes signes physiques que précédemment avec apparition de nouveaux ganglions et tendance à l'hypertrophie de la rate. Ventre ballonné et douloureux avec maximum de la douleur dans la région appendiculaire. Léger signe de Kernig. Θ : 39°. Pouls 120. On décide de faire un examen hématologique et un séro-diagnostic. Ce dernier est négatif.

L'examen du sang montré : globules rouges : 3.190.000. Globules blancs 29.900.

5 mars. — Nouvelle hémorragie gingivale au niveau de la 2^e molaire supérieure gauche. Petite plaque hémorragique à la base de la luette. La première hémorragie gingivale a déterminé la formation d'une plaque de sphacèle qui tend à l'élimination. Ganglions toujours nombreux. Grosse rate. Pas de taches sur le corps. La petite malade, très fatiguée, se plaint de violents maux de tête. Les nuits sont mauvaises avec sommeil agité coupé de réveils en sursaut et de cris. Θ : 38° 8. Pouls 110.

7 mars. — Grosse plaque de sphacèle, très douloureuse au niveau de l'incisive gauche supérieure. A droite, au niveau de la face interne du rebord du maxillaire inférieur, il existe une petite tuméfaction douloureuse, correspondant soit à une hémorragie sous-périostée soit à un ganglion génien hy-

petrophlé. Quelques pétéchie sur les bras, grosses comme une tête d'épingle. Pas de modification de l'état général.

8 mars. — Nouvelles hémorragies gingivales siégeant à la face antérieure des incisives supérieures. Outre les ganglions inguinaux et cervicaux, la palpation permet de sentir à droite et à gauche des ganglions sous-maxillaires durs et douloureux. Pas de taches sur le corps en dehors des ecchymoses des membres inférieurs. La rate a diminué de volume. Le ventre reste douloureux. L'asthénie est marquée. D'intolérables douleurs de bouche rendent l'alimentation presque impossible. Tempér. : 39°9. Pouls à 120 mais régulier et bien frappé.

10 mars. — Deux nouvelles hémorragies sont apparues, à la hauteur des 1^{res} et 2^e molaires gauches en haut et en bas. Elles sont accompagnées de frissons intenses. Presque toute la gencive supérieure est prise.

16 mars. — Pas de nouvelle poussée hémorragique. La bouche va mieux. La face antérieure de la gencive inférieure s'est nettoyée et les douleurs sont moindres. Quelques pétéchie, grosses comme une tête d'épingle, sont apparues sur les bras, mais les taches ecchymotiques des membres inférieurs pâlissent.

L'état général reste, par contre, très grave. La petite malade a des syncopes fréquentes. Le pouls est rapide, tumultueux, irrégulier. Il y a du battement des jugulaires. L'auscultation du cœur montre un rythme embryocardique et l'existence d'un souffle assez mal localisé aux environs du foyer aortique.

17 mars. — A la suite d'une injection intra-veineuse de collargol, la température est tombée à 38°. La malade se sent mieux, cependant le cœur reste rapide avec tendance à l'embryocardie et souffles dans les régions aortique et pulmonaire.

18, 19, 20 mars. — Poussée hémorragique légère au niveau de la face antérieure de la gencive inférieure.

Les ganglions cervicaux et inguinaux tendent à augmenter de volume, leur palpation est douloureuse. La rate est plus grosse que les jours précédents. L'embryocardie persiste et l'auscultation permet d'entendre un gros souffle extra-cardiaque ou d'anémie au niveau de l'artère pulmonaire. Température élevée. Prostration et tendance syncopale.

21 mars. — Le matin vers 9 heures, violent frisson avec élévation thermique : 40°6 à midi ; 41°5 à 4 heures. La malade accuse une céphalée violente. Elle a un peu de Kernig, mais ni raideur de la nuque, ni troubles oculaires. Les réflexes sont normaux. Pas de poussée hémorragique nouvelle. Injection intra-veineuse de 2 cmc. de collargol.

23 mars. — Dans la nuit du 21 au 22 la malade a eu une hémorragie gingivale qui s'est renouvelée dans la journée. Le sang est rosé, très fluide. On note l'apparition de quelques pétéchies sur la peau du thorax et de l'abdomen. Les ganglions inguinaux et cervicaux ont augmenté de volume et la palpation profonde permet de sentir dans les creux axillaires des ganglions du volume d'un gros grain de chapelet. La rate déborde les fausses côtes d'un travers de doigt 1/2. Le cœur a toujours un rythme embryocardique et l'auscultation fait entendre au niveau du foyer pulmonaire un gros souffle d'anémie. Le visage et les téguments sont d'une pâleur de cire. Légère hyperesthésie cutanée. Etat général très grave avec bourdonnements d'oreilles, vertiges, syncopes fréquentes.

28 mars. — Pas de modifications physiques marquées. La langue est sèche et rôtie. Les gencives tuméfiées ne saignent plus mais restent atrocement douloureuses. Les groupes ganglionnaires, axillaires, inguinaux et cervicaux sont toujours appréciables.

La rate est grosse. Mêmes symptômes cardiaques. A

noter toutefois une crise polyurique intense : près de 3 litres d'urines claires, légèrement albumineuses. Etat général sans changement : Θ 39°. Pouls 120. La malade est morte le 3 avril au matin.

EXAMENS DE LABORATOIRE

4 mars, Séro réaction : Agglutination à l'Eberth négative 1/50°.

Examens de sang :

	4 mars	17 mars
Globules Rouges.....	3.500.000.....	1.500.000
Globules Blancs	30.000.....	13.000
Quelques globules rouges à noyau.....		

Formules Leucocytaires :

Grands monos à noyaux pâles.....	56.....	60
Lymphocytes	40.....	33
Polynucléaires neutrophiles	3,7	4,7
— éosinophiles	0.....	0
Myélocytes	0,3	2,3

Caillot : Rétraction au bout d'une vingtaine de minutes avec transsudation d'un sérum jaunâtre très fibrineux, coagulant rapidement.

Urines (17 mars)

Urée :	15 g. 31 par litre
Ac. Urrique :	0 g 44 »
Azote totale :	8 g 752 »
Ac Phosphorique :	1 g 40 »
Chlore total :	5 g. 22 »
Soufre total :	1 g. 45 »
Magnésie :	0 g. 126 »

Rapports de l'Az. de l'Urée à l'Az. Totale.....	81. (norm. 85)
de l'Ac. urrique à l'Urée	1/35 (norm. 1/50)
du soufre total à l'Az. totale.....	19 0/0 (nor. 19 0/0)
du chlore total à l'Az. totale.....	58 0/0 (nor. 48 0/0)

CONCLUSIONS

Les modifications hématologiques de la leucémie aiguë doivent être envisagées à quatre points de vue : sang total et sérum, plaquettes, globules rouges, globules blancs.

Sang total et sérum.

L'étude chimique du sang permet de mettre en évidence d'une part la présence de l'urée en quantité normale, et d'autre part l'augmentation, parfois appréciable, du taux de l'acide urique et des albuminies du sérum.

Au point de vue biologique le sérum des sujets atteints de leucémie aiguë est caractérisé :

Par la perte du pouvoir agglutinant (absence de séroréaction positive à l'Eberth ou aux paras, après vaccination ou au cours d'une dothiéntérie) ;

Par la persistance du pouvoir hémolysant (possibilité de réaction de Wassermann positive, action sur les globules rouges du lapin) ;

Par l'abaissement du pouvoir opsonique ;

Par la production d'un ferment leucolytique dont l'existence peut être révélée ;

a) par l'action destructrice invivo du sérum sur les globules blancs des animaux ;

b) par l'action autoleucolytique du sérum ;

c) par l'influence de la saignée sur le taux d'excrétion de l'acide urique urinaire.

La coagulation sanguine étudiée par l'épreuve du temps de saignement ou par le procédé des gouttes de sang sur lame s'effectue normalement.

La plupart des auteurs admettent que le caillot n'est pas rétractile ; cette règle comporte des exceptions.

Hématoblastes.

Classiquement on admet que le chiffre des hématoblastes est abaissé chez les sujets atteints de leucémie aiguë. Il semble cependant que dans certains cas on puisse le trouver voisin ou supérieur à la normale. Il s'agit alors de leucémies ne s'accompagnant pas de phénomènes hémorragiques et dans lesquels la rétraction du caillot s'effectue normalement.

Globules rouges.

Le chiffre en est généralement abaissé et l'on peut penser qu'il existe un rapport direct entre la déglobulisation et la durée de la maladie. Ce processus anémique qui peut faire défaut est parfois si intense qu'il prend le pas sur le processus leucémique : ainsi se trouve créé un type hématologique spécial que les auteurs allemands ont décrit sous le nom de leucémie.

Les modifications qualitatives des globules rouges consistent en anisocytose, poïkilocytose, apparition d'hématies nucléées (le plus généralement normoblastes ou mégakaryoblastes) ou granuleuses.

Le taux de l'hémoglobine est toujours abaissé, mais la valeur globulaire, étant donné la fréquence et l'importance de l'anémie, est généralement normale ou augmentée.

La résistance globulaire étudiée sur le sang total ou sur les hématies déplasmatisées se montre souvent légèrement diminuée.

Globules blancs.

Les modifications quantitatives en sont variables et d'importance secondaire. Le nombre des globules blancs, en général augmenté, oscille entre 50 et 200.000, mais il atteint parfois des chiffres considérables : 1.500.000, 1.800.000. Quelquefois il est normal. Dans quelques cas, il existe même de la leucopénie (leucémie aplastique ou aleucémique).

Les modifications d'ordre qualitatif — d'appréciation parfois difficile à cause de l'abondance des éléments altérés ou des formes de transition constituent le caractère hématologique essentiel de la leucémie aiguë.

D'une manière schématique on peut dire qu'elles consistent en :

La diminution ou la disparition des éléments blancs normaux ;

Le passage dans le sang en quantité prédominante et

de façon généralement permanente de cellules anormales à type de cellules souches, c'est-à-dire n'ayant encore subi aucune modification dans le sens myélocytaire ou lymphocytaire, cellules analogues à celles qui existent chez l'embryon à la période prémédullaire et se retrouvent chez l'adulte là où la moelle a gardé ses caractères embryonnaires.

Ces cellules appartiennent à deux types bien distincts :

Les unes correspondent au myélocyte agranuleux orthobasophile de Dominici ;

Les autres à la cellule souche décrite par Ehrlich sous le nom de grand lymphocyte ; elles peuvent coexister dans le sang d'un malade mais en général la prédominance d'une des deux formes est telle qu'hématologiquement on peut décrire :

Une leucémie aiguë à myélocyte orthobasophile agranuleux :

Une leucémie aiguë à grand lymphocyte.

Le myélocyte agranuleux orthobasophile, élément mononucléé, à gros noyau, à protoplasma réduit, est caractérisé par l'affinité élective de ce dernier pour les colorants basiques qu'il fixe beaucoup plus énergiquement que le noyau d'où un aspect bien typique « de négatif d'un lymphocyte ».

Le grand lymphocyte peut schématiquement être comparé au lymphocyte vrai. Il en diffère par sa taille et par sa moindre affinité — nucléaire surtout — pour les colorants basiques. Sur les préparations desséchées et colorées par les méthodes aux éosinates d'azur il a l'aspect suivant : cellule volumineuse atteignant jusqu'à 25 μ , à

noyau énorme, sans réseau chromatique net, sans membrane nucléaire visible, à protoplasma légèrement basophile.

A côté des formes type, il existe nombre de formes altérées : altérations portant sur le noyau, sur le protoplasma, sur l'un et l'autre ; altérations parfois si profondes qu'il ne persiste plus que des débris leucocytaires méconnaissables.

Il semble, d'ailleurs, que ces altérations cellulaires soient des artefacts dus à la dessiccation. En utilisant la méthode préconisée par Jolly, de fixation du sang encore frais, par les mélanges chromo-osmique, l'aspect observé est bien différent de l'aspect classique rapporté précédemment : le grand lymphocyte apparaît comme une cellule plus petite, de taille à peine supérieure à celle des hématies et des lymphocytes vrais, à noyau énorme limité par une membrane très nette et contenant un, deux, trois nucléoles caractéristiques, à réseau chromatique peu développé mais parfois extrêmement fin. Il n'y a pas trace de formes de dégénérescence, mais par contre les mitoses ne sont pas rares.

L'emploi des colorants les plus divers ne permet pas de mettre en évidence une réaction métachromatique spécifique du grand lymphocyte.

C'est une cellule mobile, mais à mouvements très lents se manifestant entre 37° et 40°.

Sa résistance est normale, son activité leucocytaire nulle.

L'étude de ses propriétés biologiques, qu'on s'adresse

aux épreuves macroscopiques ou microscopiques (bleu d'indol, benzdine) montre sa faible valeur fonctionnelle.

C'est véritablement une cellule souche, encore indifférenciée et que ses caractères morphologiques et biologiques ne permettent pas de ranger dans le cadre des cellules lymphoïdes plutôt que dans celui des cellules myéloïdes.

Telles sont les modifications hématologiques essentielles de la leucémie aiguë. Elles gardent une constance si absolue dans un ensemble symptomatologique si variable, qu'on est en droit de se demander si la conception classique est bien exacte qui faisait de la leucémie aiguë une maladie autonome avec réaction sanguine particulière, mais surtout avec tableau clinique spécial (augmentation de volume de la rate, des ganglions, du foie, douleurs osseuses, lésions bucco-pharyngées, tendance aux hémorragies et au purpura), avec évolution fatale et rapide allant de quelques jours à quelques semaines. Sans doute, il semble bien que dans la très grande majorité des cas la leucémie aiguë ne soit qu'une réaction hématologique commune à quantité d'affections.

Sans s'attarder aux réactions leucémiques transitoires ou aux poussées évolutives des leucémies myéloïdes on peut admettre que la leucémie aiguë est susceptible d'apparaître :

a) Au cours de certaines intoxications :

Saponine (Pappenheim) naphtaline (Meyer),

b) Au cours de certaines infections :

Septicémies streptococciques, syphilis, tuberculose, malaria, diphtérie,

c) Au cours de certaines tumeurs :

Chloromes, leucosarcomatoses, tumeurs du thymus.

Ainsi s'expliquent le polymorphisme clinique et la durée extrêmement variable des leucémies aiguës. Cette instabilité clinique et évolutive doit faire rejeter comme inexact le terme de leucémie aiguë. Il semble juste de le remplacer par une expression qui comme pour les leucémies chroniques myéloïde et lymphoïde marquera la nature de l'élément caractéristique de cette réaction hématologique spéciale. Le terme de leucémie embryonnaire paraît approprié.

Vu, le Doyen, *Vu, le Président,*
H. ROGER. Ch. ACHARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

Pour les références antérieures à 1910, nous n'avons retenu que celles qui ne se trouvent pas dans la thèse de Boudet.

ACHARD (CH.) et E. FEUILLIÉ. — 9^e Congrès de Médecine, Paris 1907. C. R. Tome II Page 30.

ACHARD (CH.) et ALBERT LEBLANC. — Deux cas de leucémie aiguë. *Arch. d. mal. du cœur*, Paris. 1918, XI, p. 289-308.

ACHARD, RAMOND et FOIX. — Résistance et activité des globules blancs dans les leucémies *C. R. de la Soc. de Biol.* 1909, LVI, p. 560.

AMBROS. — Thèse. Munich: 1893.

ASCHOFF et KIYONO. — Zur Frage der grossen Mononukleären. *Fol. Hemat.* 1913, XV, 1, p. 383-390.

ASKANAZY (M). — Einiges zum Verstandnis der chlorome. *Beitr. z. pathol. Anatomie und. z. allgem. Pathologie*. 1916. Bd LXIII, H. 1.

AUBERTIN. — Origine myélogène de la leucémie. *Semaine méd.* 14 juin 1909.

AUBERTIN. — Les anémies par anhématopoïèse. *Semaine méd.* 15 juillet 1908.

AUBERTIN et CHABANIER. — Les granulations azurophiles dans le sang normal et dans les leucémies. *Ann. de Méd. Paris* 1914-15, II, p. 399-423.

AUBERTIN et GAILLARD. — Transformation d'une leucémie myéloïde chronique en leucémie aiguë à myéloblastes. *Bull. et*

Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1913, 3^e s. XXXVI, p. 606 à 609.

AZKANAZY. — Leucémie aiguë. *Virchow Arch.* Bd 138 61-1898.

BALCOGI (John). — A case of acute lymphocytic leucæmia. *New York Med. Journal*, 1914. Vol XCIX. n° 2.

BARRENSCHEN. — Zur Frage der akuten Leukämie. *Wien. Klin. Wochens.* 1912 XXV, p. 293-295.

BELTZ. — Über Leukämie mit besonderer Berücksichtigung der akuten Form. in *Deutsch Arch. f. Klin. Med. Leipzig* 1913, CXIII, p. 116-178.

BINGEL. — Monozytenleukämie. *Deutsch. med. Wochens. Leipzig u. Berlin*. 1916, XLII, p. 1503-1505.

BILLINGS et CAPPS. — In *Americ Journ. Med. Sciences* Sept. 1913. C. 375.

BIONDI (D). — Studio sui corpus coli bianchi di un leucémio. *Arch. per la Scienze Med.* Vol XIII. n° 13. 1889, p. 291.

BODENSTAB (W. H). — Acute lymphatic leukaemia, in *Journ. Amer. Med. Assoc. March*. 30 th 1912.

BOECHAT. — Über akute Myeloblastenleukämie mit teilweise chloromatosen Charakter *Frankfurter f. Pathol.* Wiesb. 1913 XIII, p. 489-513.

BONNAMOUR. — Leucémie avec épanchement myéloïde de la plèvre. *Lyon Medical*. 1911, CXVII, p. 1213-1217.

BOUDET. — La leucémie aiguë. *Th. Paris* 1910. (Arnette, Editeur).

BOURGES. — Traitement des leucémies myéloïdes par le benzol. *C. R. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 déc 1918.

BOURGES. — Lymphocytémie aleucémique à marche aiguë et à évolution fébrile. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1918, 3^e s., XXXIV, p. 1149.

BRANDENBURG. — Über die acute lymphatische Leukämie, in *Charité Annal.* XXV, 1900, p. 1857.

BRANDENBURG. — Über die Reaktion der Leukozyten aus die Guajatinctur. *Munch. Med. Wochen* 1900, p. 183-186.

BROUSSOLLE (Jean). — La leucémie aiguë. Etude biologique de la cellule indifférenciée. *Thèse Paris*. 1921. (Arnette, Editeur).

BUHL (Hj). — On Differential diagnosen ved leukaemische og leukaemoide Bloodbilder, in *Hospitalstidende*, 1915, p. 32 et 39.

BURCKARDT. — Fur Frage des akuten myeloiden leukämie, in *Frankfurt Zeitsch. J. Path. Wiesb.*, 1910, II, VI, p. 167, 179.

BURGESS (Alex. M). — A study of leucæmia, *Boston Med. and Surg. Journ.* 1914, n° 2, p. 44.

BURGESS (Alex. M). — Chloroma. *The Journal of Med. Research*. 1912, Vol 27, n° 2.

BUTTERFIELD — Über die Ungranulierten Vorstufen der Myelozyten und ihre Bildung in Milz, Leber und Lymphdrüsen. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* 1908, XCH, p 336-369.

BUTTERFIELD, HEINECKE, MEYER. — Über das Vorkommen der Altmannschen granulationen in der weisse Blutzellen. *Fol. Hem.* 1909, VIII, p. 325-333.

CAILLIAU. — Leucémie à cellules primordiales avec localisation sur le myocarde. *Bull. et Mém. Soc. An. Paris* 1911, p, 481-485.

CASOLINO (L). — Un cas de leucémie aiguë avec manifestations oculaires particulières, in *Policlinico sez. prat.* 2 novembre 1913.

CHALIER (J) et BRISSAUD. — Un cas de leucémie aiguë du type myéloïde. *Rev. intern. de méd. et de chir.* Paris 1917, XXXIII, p. 43 46.

CHALIER (J) et CRÉMIEU. — Forme splénoganglionnaire de la leucémie myéloïde à évolution subaiguë. *Lyon Médical*. 10 février 1920.

CHAMPY. — Le sang et les maladies du sang *Adaptation française de l'Atlas des maladies du sang de Schleip.* Paris 1913.

CHAUFFARD et Mlle BERNARD. — Anémie pernicieuse ictérigène terminée par leucémie myéloïde aiguë *Presse médicale* 3 juillet 1919, n° 37.

CHAUFFARD, BRODIN et GRIGAUT. — Dosage de l'acide urique dans le sang. *Comp. Rend. de la Soc. de Biologie*, 8 mai 1920.

CHAUFFARD et LAEDERICH. — Etude sur quelques formes cliniques de l'anémie pernicieuse. *Rev. de Médecine*, 10 sept. 1905, p. 653.

CIKER. — La leucémie aiguë. *Deutsch. Med. Wochens.* 26 mars 1914.

CITRON (Julius). — Über akute Leukämie. (Vortrag an 2 Febr. 1914 inn Verein für inn. Med. U. Kinderheilkunde in Berlin) in *Deutsch. Med. Wochensch.* 1914, p. 629.

CITRON (Julius). — Über 2 bemerkenswerte Fälle von akuter Leukämie. *Fol. Hem.* Band. XX. Arch. 31. Heft 4, p. 229.

COIC. — Le grand mononucléaire du sang. *Th. Lyon* 1910.

COMBY. — La leucémie lymphatique aiguë infantile. *Arch. Mal. des Enf.* 1913, p. 775.

COYON (Ax) et JACQUES LAVEDAN. — Sur un cas de leucémie aiguë à cellule indifférenciée. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1921, 3 s. XXXVII, p. 196-205.

DECASTELLO (A. V.). — Über das Blutbild bei tuberkulösen Erkrankungen, in *Wien Med. Wochensch.* 1914, n° 14.

DÖHRER et PAPPENHEIM. — Ein weiterer Fall von akuter Mikrolymphoïdozytenleukämie in *Fol. Hem.* Leipz. 1913. 1 Teil. XVI, p. 145-176.

DOMARIUS (VON). — Über die Beziehungen der Leukämien zuder Neoplasmen, in *Fol. Hem.* 1912. Band XIII. 1 Teil (Arch.) p. 384.

DÜNN. — The use of the oxydase réaction in the differenciation of acute leukæmia. *Quart J. Med. Oxford*. 1912-1913, VI, p. 293-308.

EASON. — Acute lymphatic leucocythemia following trauma of bone, in *The Lancet* London. 1918, I, p. 637.

EGIDIUS JANSEN. — Über typische veränderungen im Darm bei akut. Leuk. *Inaug. Dissert.* Bonn, Juni, July, 1914.

ELLERMANN (V.) — Untersuchungen über die Übertragbare Hühnerleukose Leukämie. *Berlin Klin W.* 1915, n° 30.

ELLERMANN. — Le problème de la virulence dans la leucémie aiguë des poules. *C. R. Soc. Biol.* 15 déc. 1920. Tome 84, p. 147.

EMDEN et ROTHSCILD. — Über das Chlorom und seine Beziehungen zur Myeloblasten Leukämie. *Deutsch Arch. f. Klin. Mediz.* 1914, CXV, p. 307-317.

ESCHBACH. — Revue critique sur les leucémies. *Arch. Méd. Chir. de Province.* Oct. 1911.

ESSEN. — Myéloblastenchlorome, in *Deutsch. Med. Woch.*, 1912, n° 16, p. 783.

EVERET J. BROWN. — Acute lymphatic leukæmia after tetanos serum anaphylaxis, in *the Journ. of the Amer. Med. Assoc.* 1914, vol. LXII, n° 19, p. 1473.

FABIAN, NÆGELI et SCHATILÖFF. — Beiträge zur Kenntnis der Leukämie. in *Virch. Arch. f. Path. Anat.* 1907, CXC, p. 436, 510.

FEUILLIÉ (E). — Réparations fibro conjonctives et osseuses. Paris 1917.

FIESSINGER (Noël). — La protéase et la lipase des leucocytes. Le zymodiagnostic, in *Traité du Sang de Gilbert et Weinberg.* T. I, p. 309-326.

FIESSINGER et J. BROUSSE. — Etude Biologique de la cellule indifférenciée des leucémies aiguës. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris 1921, 3^e s. XXXVII, p. 211-215.

FIESSINGER et P. L. MARIE. — Un cas de leucémie aiguë myélogène à forme hémorragique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris 1903. 3^e s. XXVII, p. 44-62.

FIESSINGER et Mlle RUDOWSKA. — La réaction microchimique des oxydases dans les tissus humains. *Arch. Méd. Exp. et Path.* 1912. XXIV, p. 585-606.

FISCHEL. — Der histochemische Nachvers der Peroxydase. *Wien, Klin. Wochen.* 1910, XXIII, p. 1557-1558.

FLEISCHMANN. — Der zweite Fall von Monozytenleukämie. In *Fol. Hem.* Bd XX, Arch. S. 17. Heft 4, p. 230.

FLEISCHMANN. — Akute Leukämie, in *Berlin Klin. Wochensch.* 1914, T. LI, p. 332.

FRAENKEL (Eugen). — Über die Beziehungen der Leukämie zu geschwulstbildenden Prozessen des hämatopoetischen Apparates. In *Virch. Arch.*, 1914. Band CCXVI, S. 340.

FRESCH (Adolp). — Akute Leukämia bei Kind. *Dissert. Greifswald*, 1913.

GATELLIARD et GENDRON. — Leucémie aiguë avec énorme tuméfaction des gencives sans hémorragies. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.*, Paris 1910 3^e s. XXIX, p. 497-503.

GANS. — Akute myéloische Leukämie oder eigenartige Streptokokkensepsis. In *Beitr. z. Path. Anat. u. z. allg. Path.*, Jena 1913. LVI, p. 441-464.

GILBERT et P. E. WEILL. — Les leucémies. In *Traité du Sang de Gilbert et Weinberg*. Paris 1913 T. I, p. 353-355.

GIRAUD (Georges). — Les groupes sanguins. In *Presse Médicale*. Paris 1920, n° 3.

GIROUX et VERDIER. — Un cas de leucémie aiguë à forme pleurétique. In *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1914, 3^e s. XXXVII, p. 545-548.

GIUDICE (Andrea). — Technica e diagnostica ematologica. 1919.

GOODALL (A). — Acute myelocythæmia associated with others scleroses and others unusual factors occuring in an infant disease. Edinburgh. *Med. Journ.* 1912. In *Fol. Hem. Zentr. Org.*, p. 240, n° 325.

GORJAEW. — Zur Leukamiefrage. In *Fol. Hemat.* Leipzig, 1913 XVI, p. 87-116 et 120-144.

GOUGET et Mlle DE PFEFFEL. — Leucémie aiguë à forme pleurétique. In *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.* Paris 1914 3^e s. XXXVII, p. 545-558.

GRAETZ. — Über lymphatische Leukämie mit besonderer Berücksichtigung ihrer grosszelligen Form. in *Beitr. Path. Anat. u. z. Allg. Path.* Jena. 1916. XLIX, p. 338-388. Obs 3.

GRAHAM. — Benzidine as a peroxydase reagent for blood smears and tissues. In *the Journal of Med. Research*. Sept. 1918.

GRAVITZ. — Klinische Pathologie des Blutes. Leipzig, 1911.

HATIEGAN. — Die Klinische Bedeutung der Winkler — Schulze Oxydasenreaction. In *Wien. Klin. Woch.*, 1913, n° 14.

HAYEM et BENSANDE. — Sur un cas de Leucémie aiguë à forme hémorragique avec non rétractilité du caillot sanguin. In *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.* Paris, 13 février 1903, p. 167.

HERXHEIMER (G). — Über einen kombinierten Fall von lymphatische und myeloblaste Leukämie. *Zentralblatt f. allg. Pathol. and Path. Anat.* Band 24, n° 20, p. 837.

HERXHEIMER. — Über die Lymphoblasten (groszellig lymphatische) und Myeloblasten Leukämie. *München Med. Woch.* 1913. LX, p. 2506-2510 et 2573-2578.

HERTZ. — Deux cas de leucémie aiguë. In *Wien Klin. Wochenschr.* 1910, n° 14.

HERZ (Albert). — Zur Lehre der akuten Leukämie. In *Wien Klin. Wochenschr.* 1909, XXII, p. 491-493.

HESSE (F. X.). — Ein beitrage zur diagnostik der aleukämischen lymphomatosen (aus der chirurgischen Klinik zu Greiswald) in *Brun's beitrage zur Klinischen chirurgie.* Band LXXIX, Heft I, p. 92, 1912.

HILL. — A case of acute myeloblastic Leukaemia. In *Brit Med. Journal London*, 1916. II, p. 645.

HILLE. — Die Bedeutung der Leukämie für den Zahnarzt In *Deutsch Monatschr. f. Zahnheilkunde.* April 1914.

HINDERBURG. — Leucémies aiguës. *Deutsch. Arch. f. Klinick. Med.* 1910, Bd 54, p. 209.

HIRSCHFELD. — Zur makroskopischen Diagnose der Leukozytose und der Leukämie in Blute. Leipzig u. Berlin. *Deutsch Med. Wochen.* 1917. XLIII, p. 814-813.

HIRSCHFELD (H). — Demonstration eines Falles von Chlorom. Berliner. med. Ges. Sitzung von. 2 juin 1915. In *Berl. Klin. W.* 1915, n° 26.

HIRTZ (Ed). DELAMARRE, GENEVRIER (J). — Recherches sur un cas de Leucémie aiguë. *Arch. de Méd. exp. et anat. path.* 1904, p. 136.

HOCHHAUS. — Ein Fall von akuter myéloischen Leukämie. In

Munch med. Woch., 1914, LXI, p. 276 et *Allg. ärzte Verein zürich*, 1^{er} déc. 1913.

HOLSCLAW. — A case of acute lymphatic Leukemia with auto-psy. *Arch. Ped.* N. Y. 1912, XXXV, p. 151-155.

HUBER. — Acute lymphatic leukemia. *Arch. Ped.* N. Y., 1913, XXX, p. 805-813.

HUNTER (W. K.). — Leucémie aiguë hémorr. In *Glasgow Med. J.* Janvier 1910.

HÜRTER. — Demonstration Klinischer Fälle. *Arztl. Verein zu Marburg Sitzung* vom 27 mai 1916. In *F. H. Zentr. Org.* 1916. Bd XVIII, p. 156 (un cas de chlorôme).

ISAAC et COBLINER. — Über mikrolymphozytäre Typen akuter myeloischer Leukämien. *Fol. Hem.* Berlin 1910. X. p. 459-474.

JAGIC (von) et NEUKIRCH. — Über das auftreten grosser mononuclearer ungranulirter zellen in *Blute chronischer Myelämien*. In *Berl. Klin. Wochens.* 1910, XXXXVII, p. 874.

JASTROWITZ. — Zur Symptomatologie der akuten Leukämie. In *München med. Wochens.*, 1912, LIX, p. 1190.

JOCHMANN et BLÜHDORN. — Über akute Myeloblasten Leukämie. *Fol. Hem.* Leipzig 1911, XII, 1 Teil, p. 181-194.

JOLLY (J.). — Sur quelques points de l'étude des globules blancs dans la Leucémie à propos de la fixation du sang. *Arch. Med. Exp.*, n° 1, janvier 1902.

JOLLY (J.). — Sur les mouvements amiboïdes des globules blancs dans la Leucémie. *C. R. Soc. de Biol.*, 8 janvier 1898, p. 30.

JOLLY (J) et Jacques LAVEDAN. — Fixation du Sang. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 22 janvier 1921.

KAHN. — Zur Kenntniss der akuten myeloischen Leukämie. In *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Wiesb.* 1911, IX, p. 258-278.

KLEIN (S.). — Sur les grands leucocytes mononucléés du sang leucémique. — *Fol. Hem.* Bd X, 1910.

KLEIN (St). — Über eine bis jetzt unbekannte Stammzelle der Knochenmarkzellen (die Myelogenie) und über die wahre Stammzellenleukämie (Myelogenenleukämie) *Deutsch. med. Wochens.* Leipzig, u. Berlin, 1913, XXXIX, p. 2513.

KLEIN (S). — Die myelogenie als Stammzelle der Knochenmarkszellen im Blute und in den blutbildenden Organen und ihre Bedeutung unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Berlin, J. Springer, 1914.

KLEINSCHMIDT. — Zur Kenntniss der akuten lymphatischen Leukämie in Kinder. *Deutsch. med. Wochens.* Leipzig, u. Berlin, 1917, XLIII, p. 1344.

KLEINEBERGER. — Akuter Uebergang einer chronischen myeloiden Leukämie in eine (akute) myeloblasten Leukämie. *Deutsch. med. Wochens.* Leipzig, u. Berlin 1909, XXXV, p. 2161.

KLEINEBERGER. — Das Blutbild der akuten Leukämie als passageres Symptom. — *Munch. med. Wochens.* Juillet 1912.

KORANYI. — In *Berliner Klin Wochenschr.* Juillet 1912

KRJUKOW. — Über einen Fall von akuter Microlymphocytenleukæmia. *Fol. Hem.* Leipzig, 1913, XV teil. p. 316-327.

KUNST (W). — Leukämischer Priapismus mit Pathogenese in *Med. Klin* 1917, p. 43.

LABBÉ (M) et BAUMGARTNER. — Sur un cas de leucémie embryonnaire aiguë avec anémie pernicieuse. *Bull. et Mem. Soc. Méd. des hôp.*, Paris 1914, 3^e s. XXXVI, p. 934.

LAEDERICH, DEBRÉ et GASTINEL. — Etude d'un cas de leucémie aiguë. *Arch. des Mal. du Cœur.* Paris, 1912, V. p. 497-511.

LAIGNEL LAVASTINE et PRUVOST. — Leucémie embryonnaire subaiguë. Traitement ultime par le benzol. *Bull. Soc. Méd. hôp.* Paris, 1913, 3 s. XXXVI, p. 537-554.

LAMPE. — Beitrag zur Kenntniss des akut. Leukämien. *Deutsch Arch. f. Klin. Med.* Band CXX, H 2 n° 3.

LENHARTZ. — Trois cas de leucémie aiguë. *Soc. de Biol. de Hambourg. Munch. Med. Wochens.* 12 oct. 1887.

LENHARDT. — Demonstration der mikroskopischen Präparate eines Falle von micromyelobl. Leukämie beim Kind. *Gesell. f. inn. Mediz. und Kinderheilkunde.* Wien, Janvier 1914.

LEREBOULLET et CHABROL. — Sur un cas de leucémie à cellules embryonnaires. *Bull. et Mem. Soc. méd. des hôp.*, Paris 1913, 3 s. XXXVI, p. 554-565.

LICHLY. — Malaria à formule sanguine de leucémie aiguë. *Cleveland. Méd. Journ.* Octobre 1911.

LONGCOPE et COOKE. — A preliminary note upon the enzymes and the leucocytes in acute leukémia. *Proc. Path. Soc. Philad* 1911, n. s. XIV, p. 72-74.

LONGCOPE et DONHAUSER. — A study of proteolytic ferments of the large lymphocyte in a case of acute leukämia. *Journ. Exp. Med.* 1908, X, p. 618.

LÖWENBURG (H). — Action destructrice du néosalvarsan sur les leucocytes dans un cas de leucémie aiguë lymphatique. *New-York. Med. Journal.* Août 1919.

LÖWENSTEIN (Max). — Zur Kenntniss der Leukämie in kindesalter. *Inaug. Dissert.* Berlin, 1913.

LUDKE. — Untersuchungen über die Entstehung akuter Leukämien. *Deutsch. med. Wochens.* Leipzig. u. Berlin, 1920. XLVI p. 345-348.

LYDTIN. — Ein Fall von Mikromyeloblasten Leukämie. *Fol. Hem* Leipzig, 1913 XV. 1 Teil p. 316-327.

MAGER. — Über sogenannte akute myeloische Leukämie. *Wien klin. Wochens.* 1919, XXXII, p. 995.

MAGNUS (E). ASLEBEN. — Über einen Fall von Leukämie. *Zeitschr. f. Klin. Med.* 1910.

MARCHAND. — Über akute Myeloblastenleukämie. *Munch. Med. Wochens.* 1911, LVIII, p. 1215.

MARCHET et RIEUX. — Un cas de leucémie aiguë du type myéloïde. *Arch. des Mal. du Cœur.* Paris, 1913, VI, p. 574-582.

MARFAN, MÉNARD et ST GIRONS. — Utilité de la recherche des peroxydases dans les liquides pathologiques. *Bull. et Mem. Soc. Méd. des Hôp.*, Paris 1912, 3^e s. XXVIII, p. 235-240.

MEYER (S). — Lésions des organes hématopoïétiques déterminées par la naphthaline. *Berlin. Klin. Wochenschr.* Tome 57, N^o 43, 25 octobre 20.

MEYER (E). — Beiträge zur Leukozyten frage. *Munch. Med. Wochen.* 1903, L, p. 1489-93.

MEYER et HEINECKE — Über Blutbildung bei schweren Anä-

mien und Leukämien. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* 1907, LXXXVIII, p. 435-492.

MEYER (O). — Zwei Fälle akuter Myeloblastenleukämie, zugleich ein Beitrag zur Frage der sog. Leukanämien. *Deutsch. Arch. u. Frankf. Zeitschr. f. Path.* Wiesb. 1914, XV, p. 40-50.

MIEREMET. — Ein klinisch unter dem Bilde eines malignen Tumors verlaufender Fall von myeloischen Chlorom. in *Virchows Arch. f. Path. Anat.* Bd. CCXV. H. 3. p. 353.

MOITESSIER. — Sur le rôle de la peroxydase dans les réactions colorées obtenues avec le sang. *C. R. Soc. de Biol.* 1904, T. 2 LVI, p. 373.

MONT-REID. — Über ein doppelseitiges myeloides Chlorom der Mamma. (aus der Chirurg. Klin. der Johns Hopkins Universität zu Baltimore) in *Beiträge zur Klinische Chirurgie*. 1915, Bd. XCV. H 1.

MORESCHI. — Über antigene und pyrogene Wirkung des Typhusbazillus bei leukämischen Krankheiten. *Zeitsch. f. Immunitätsf. u. experim. Therapie*. 1914, Bd XXI. H 4/5 p. 416.

MORRIS et BOOGS. — Leukocytie enzymes in leukaemia in neutral media. *Arch. int. med.* Chicago. 1911. VIII, p. 806-819.

MOUISSET et CHALIER. — Lésions du cœur et du thymus dans un cas de leucémie aiguë. *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Lyon* 1914. XII, p. 227.

MOUREAU (M). — Recherches expérimentales sur la fragilité leucocytaire. *Th. de Bordeaux*. 1919.

MULLER (E) et JOCHMANN. — Über eine einfache Methode zum Nachweiss proteolytischer Fermentwirkungen (nebst einigen Ergebnissen besonders bei der Leukämie). *Munch med. Wochens* 1906, LII p. 1473.

MUSSIO-FOURNIER. — Leucémie lymphoïde avec leucopénie. *Arch. des Mal. du Cœur*. 1920. XIII, p. 307.

MYXA. — Ein Fall von akut. Leukämie. in *Wien. Klin.* 1901, p. 655.

NAEGELI. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Leipzig, 1912 Veit et Co.

NAKAMURA. — Über die lymphatische Leukämie mit besonderer Berücksichtigung ihrer grosszelligen Form. *Deutsch. Zeitschr. für Chirurg.* 1914, Bd 132, H 3/4.

NAKANO. — Beiträge zur Kenntniss der histologischen Oxydationsreaktion, der Supravital und Vital Färbung. *Fol. Hem.* Leipz. 1913, XV. T. I, p 122-152.

NANTA. — Les leucémies dans la région toulousaine. *Province médicale*, 7 septembre 1912.

NANTA et LOUBET. — Un cas de leucémie lymphatique aiguë. *Fol. Hem.* Leipzig 1913, XVI. T. I, p. 75.

NOBECOURT, GIRAUD et CH. RICHET fils. — Syndrome clinique intermédiaire entre l'anémie pernicieuse et la leucémie aiguë. *Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp.*, Paris 1918, 3 s. XLII, p. 650.

NOBEL. — Demonstration eines 1 1/2 Jahre alten Kindes mit akut. lymphatisch Leuk. *Gesellsch. f. inn. Medizin und Kinderheilkunde.* Wien, 25 janv. 1914.

NORZI. — Sulla presenza nel siero di leucemia di fermenti proteolitici dimostrata col metodo dialitico alla ninidrina. *Pathol. Genova.* 1914-1915. VII, p. 397-400.

PALTAUF. — Erwiderung auf obiges. in *Wien Klin Wochenschr* 1912, n° 4.

PANTON et TIDY. — Some atypical cases of Leukaemia. in *Fol. Hem.* 1913. Bd. XVII. H 3 p. 164.

PANTON et TIDY. — Myeloid leukaemia chronic and acute. *Lancet* London. 1912. I p. 1328-1333.

PANTON, TIDY et PEARSON. — The leukaemias an analyse of 59 consecutive cases. *Quart. med. Journ. Oxford.* 1914. VII. p. 340-367.

PAISSEAU et ALCHECK. — Un cas de leucémie aplastique. *Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp.* Paris 10 nov. 1921.

PAPPENHEIM. — Atlas der menschlichen Blutzellen. Iéna, 1905.

PAPPENHEIM. — Prolegomena: über die verschiedenen lymphoiden Zellformen des Blutes. *Fol. Hem.* 1911. XI p. 1-28.

PAPPENHEIM. — Les leucocytes à l'état normal in *Traité du sang de Gilbert et Weinberg*. Paris, 1913. T. 1 p 259-278.

PAPPENHEIM. — Klinische Hämomorphologie, Zytologie und Pathogenese der Leucocytosen, Prolegomena in *Fol. Hem.* 1912. II Teil p. 35.

PAPPENHEIM. — Prolegomena in *Fol. Hem. Zentr. Org.* 1913. Bd XIV. II Teil. H 3. p. 6.

PAPPENHEIM. — Bemerkungen zur Frage der akuten myeloblastenleukämie und Leukosarcomatose in *Wien Klin. Wochens.* 1912. N° 4.

PAPPENHEIM. — Prolegomena Pathologie und Therapie der generalisierten systematischen Primärer. Krankungen des hämatopoetischen Apparats. (Leukämie akute) *Fol. Hem.* 1914. Zentr. Org. Bd XV. II 4 p. 295.

PAPPENHEIM et DEHRER. — Un cas de leucémie aiguë à micro-lymphoidocytes *Fol. Hem.* Bd XVI. Août 1913.

PAPPENHEIM et FERRATA. — Über die verschiedenen lymphoiden Zellformen des normalen und pathologischen Blutes. Leipzig. 1911

PAROU et FOY. — Indice opsonique et valeur phagocytaire dans la leucémie aiguë. *C. R. et Mém. Soc. Biol.*, 1910. T. I. LVII, p. 244-246.

PEHU et CHALIER. — Deux cas de leucémie aiguë infantile à formule sanguine normale. *Arch. Mal. d'Enf.* Paris 1914, XVII, p. 254-66.

PETERS. — Ein Beitrag zur Leukämiefrage. *Munch. Med. Woch.* 1909. LVI, p. 1478.

PISSAVY et CH. RICHET fils. — Etude clinique, hématologique et anatomique d'un cas de chlorome atypique. *Arch. Mal. du cœur.* Avril 1912, n° 4.

POENSGEN. — Über einen Fall von akuter Myelitis kombiniert und ak. lymph. Leukämia. *Inaug. Dissert. Münch.*, 1913.

POYALES. — Degeneración leucémica de la coroides. *Los Progresos de la Clínica*. Madrid. An. 9, n° 3, mars 1921.

PRIEBRAM et STEIN. — Über die Reaction der leukopoetischen

Organe von Lymphatikern auf Intecte : ein Beitrag zur Frage der akuten Leukämie. *Wien. Klin. Woch.* 1913, XXVI, p. 2021-2024.

RAVENNA (F). Leucémie et Benzol. *La reforma medica* Tome XXXVI, n° 4, 26 janvier 1920.

REICHMANN. — Über einen Fall von akuter atypischer myeloischer Leukämie. *Munch. med. Wochens.* 1910, LVII, p. 2002.

REIM. — Ein seltener Herzbefund bei ak. lymphatischer Leukämie. *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1916, n° 18.

REIMANN. — Ein Fall von akuter Leukämie mit Thymustumor. bei einem Mädchen. *Wien. Klin. Wochens.*, 1899, n° 39.

RESCHAD et SCHILLING TORGAV. — Über eine neue Leukämie durch echte Übergangsformen (splenozyten leukämie) und ihre Bedeutung für die Selbständigkeit dieser Zeller... *Munch. med. Wochens.* 1913, p. 1981.

RICCA BARBERIS et FASIANI. — Un cas de Leucémie lymphatique aiguë atypique, *La Réforma medica*. 28 mars 1910.

RIETTI. — Leucemia et Tuberculosis. *Rivista critica di clinica medica*. 1917, p. 436.

RIEUX. — Précis d'hématologie et de cytologie, Paris 1911.

RIEUX. — Les signes cytologiques de régénérescence et de dégénérescence du sang. *Arch. des Mal. du cœur*. Paris 1920, XIII, p. 254-266.

RIEUX. — L'Hématopoïèse d'après les données actuelles. *Fol. Hem.*, 1910, n° 10, p. 7.

RIEUX, SAVY et COURJON. — Un cas de leucémie aiguë du type myéloïde. *Arch. des mal. du cœur*. Paris 1910, III, p. 415-427.

RIST et BÉCLÈRE. — Apparition en masse de myéloblastes non granuleux au cours de la leucémie myéloïde. *C. R. et Mém. Soc. Biol.* Paris. 1910, LXVIII, p. 429.

ROCCAVILLA. — Chloroma Leucemico. *Fol. Hem.* Z, O., n° 335, p. 249.

ROLLESTON. — A case of atypical leucemia with nodular infiltrations of the skin. *British Journ. of Dermat.* Décembre 1903.

ROLLESTON H) et H. S. FRANKAN. — Acute leukaemia simulating caries of the skin. *The Lancet* 1914, n° p. 173.

ROLLY. — Diskussion über Diphtherie im Anschluss an die Vorträge der Herren Dörner, Kruse, Krieser, Hubschmann und Potter. *Medizinische Gesellschaft Leipzig* Sitzung vom 28 Juli 1916.

RONCHETTI (Vit) Leucémie acute et leucémie a decorse febrile. Il trattamento col benzolo. *Sperimentale*, 1913. Supplem. all. fascio IV.

ROSENTHAL. — Studies on the oxydase reaction of the cells in normal and leucemia blood. *Arch. int. med. Chicago*, 1917, XX, p. 184-197.

ROSS (A). Trois cas de leucémie aiguë myéloïde chez des enfants de moins de 7 ans. *Lancet*. Octobre 1916.

ROSS (A). — Leucémie aiguë. *Institut Médical de Liverpool*. 23 mars 1899.

ROTH (Otto). — Über einen beachtenswerten Blutebefund bei einem Fall von subakuten Miliartuberkulose. (ein Beitrag zur Frage der akuten myeloischen Leukämie). In *Zeitsch. f. Klin. Med.* Bd., LXVIII, H 102.

ROUDOWSKA (Mlle). — Contribution à l'étude des ferments leucocytaires chez l'homme. *Thèse*, Paris 1914.

RUBENS-DUVAL. — Les organes hématopoiétiques. in *Traité du Sang de Gilbert et Weinberg*, Paris 1913, T. I, p. 460-554.

RUBINO. — Alcuni caratteri morfologici, strutturali e funzionali degli elementi figurati del sangue rivelati mediante una « reazione cromogena ». *La riforma medica*, 1915, XXXI, p. 533-537.

RYSZARD HERTZ und JAN MOCZALSKI. — Ein Fall von latenter lymphatischer Leukämie. *Medycina i Kronika Leharska*, 1913.

SABRAZÈS. — Les leucocytes à l'état pathologique. *Traité du Sang de Gilbert et Weinberg*, 1913, T. I, p. 327-352.

SABRAZÈS. — Un cas de leucémie lymphatique aiguë. *The Lancet*, février 1904, p. 1416.

SABRAZÈS. — Procédé simple pour reconnaître le sang leucémique. *Gaz. hebdomadaire des Sciences Médicales de Bordeaux*, 1911, p. 255.

SAEUR (K). — Zur Kenntnis des Chloromes. *Virch. Arch. f. Path. Anat.* Bd, CCXV, H 3, p. 341.

SAVORY. — Un cas de leucémie lymphatique aiguë. *Lancet*, février 1904, p. 1416.

SCHIATTI et SANGUINETTI. — Un cas de leucémie lymphatique aiguë. *Rivista critica di clinica Med.*, 1914.

SCHMIDT. — Zwei Fälle von akuter grosszelliger Leukämie mit positiver oxydase reaction. *Wiener Klin Wochens.*, 1909, VII, p. 91-94.

SCHÖLEFIELD (R.). — Acute lymphatic Leukämie. *Brit. Med. Journ.*, June 6 th, 1914.

SCHRIDDÉ (H.) et O. NÆGELI. — Die Hamatologische Technik. Gustav Fischer, Iena, 1921.

SCHULTZE. — Zur Differentialdiagnose der Leukämie. *Munch med. Wochens.*, 1909, LVI, p. 167.

SCHULTZE. — Die oxydase reaction an Gewebsschnitten und ihre Bedeutung für die Pathologie, zugleich an Beiträge zur differential Diagnose der Leukämien. *Beit. zur path. Anat. und allg. Path.*, Iena, 1909, XLV, 1, p. 127-153.

SICARD, ROGER et L. KINDBERG. — Leucémie aiguë avec spirochetose urinaire et viscérale. Servic. diagnoso-ictero-hémorragique positif. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1918, XXXIV, p. 934.

SIMON (C. E.) and C. C. W. JUDD. — Acute lymphatic leukemia. On the occurrence of the corynebacterium lymphomatosis granulomatosae. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 1915, vol. LXIV, n° 20.

SIMON (H. V.) Myeloische Chloroleukämie unter den Bild eines malignen Mammatumör. *Berlin. Klin Wochens.*, 1912, n° 19.

SIEFFAN (Marie). — Über einen Fall. akut myeloblastenleukämie und über die Beziehungen Leukämie. — Sepsis. *Fot Hemat.*, 1916, Ar b., Bd. XXI, H 1

STEFFLER (Elisabeth). — Über Myeloblastenleukämien und das Vorkommen von Myeloblasten bei gewöhnlichen Myelämen. *Deuts Arch. f. Klin. Med.* Leipzig 1912. CVI, p. 309, 336.

STEINHAUS. — Leucémie aiguë à plasmazellen. *Soc. d'An. Path. de Bruxelles* 18 avril et 2 mai 1912.

STERNBERG. — Über die akute myeloisch. Leukämie. *Wien Klin Woch.* 1911, XXIV, p. 1623 37.

STERNBERG (Carl). — Leukosarcomatose und Myeloblastenleukämie. *Ziegl Beitr.* Bd LXI. II 1.

STRANCH (Auguste). Acute lymphatic Leukemia in early life. *Amer. Journ. of Children Diseases*, 1913. Vol. V. N° 1, p. 43.

STURSEBERG. — Differentialdiagnose zwischen akuter Leukämie und Sepsis mit besondere Berücksichtigung der Sepsis bei Vorkommerng der Granulozytensystem, in *Niederr, Gesell. f. natur. u. Heilkunde Bonn* 12 juin 1912, in *Deutsch. med. Wochensh.* 1912, N° 16, p. 782.

TARASSÉVITCH. — Les propriétés phagocytaires des leucocytes. In *Traité du sang de Gilbe t. Wernberg. T. I*, p. 279 308.

TCHISTOVITCH et ARINKINE. — Pouvoir phagocytaire des leucocytes dans les leucémies. *C. R. et Mém. Soc. Biol. Paris*, 1913, LXXIV, p. 147 150.

THUE (K). — Akute Leukœmia, in *Works. Magaz. for Lægevidenskaben.* 1911, p. 773.

THOMAS. — Zur Lehre von der grosslymphozytären Leukämie. *Zeitsch. f. Klin. Med.* Berlin. 1911. LXXIII, p. 308 318.

TROJE. — Leucémies et Pseudo-Leucémies. *Berliner. Klin. Woch.* Mars 1892. N° 12 p. 283.

VAQUEZ et FOY. — Deux cas de leucémie myéloïde aiguë ; importance des cellules intermédiaires ou promyélocytes pour le diagnostic précoce. *Bull. Soc. Med. Hôp. Paris.* 1910, XXIX, p. 622.

VAQUEZ et RIBIERRE. — Lymphocytémie leucémique et aleucémique. *C. R. et Mém. Soc. Med. Hôp. Paris.* 1910, p. 914.

VECHSELMANN et HIRSCHFELD. — Über einen Fall akuter myeloïder makrolymphozytärer Leukämie mit eigentümlichen Zelleinschlüssen. *Zeitsch f. Klin Med.* 1908. LXVI, p. 348 363.

VERDERAME (G). — Sur les altérations de l'œil dans les leucémies aiguës et chroniques. *Ann. d'ophtalmologie.* 1910, fasc 5 et 6.

WARD (G). — La théorie infectieuse de la leucémie aiguë. *Brit. Journ. of Children Diseases*. Janvier, mars 1917.

WARD G. — Secondary or symptomatic Leukaemia. *Lancet* 1914. N° 21, p. 1456 et *Proc. Roy. Soc. Med.* 1914.

WEEDER. — Akute Kinderleukämie, in *Arch. of Pediatr.* Janvier 1911.

WEIL et COSTE. — Leucémie et tuberculose. *Presse médicale*. N° 94, 23 novembre 1921. P. 929.

WILBUR R. L. — Die Leukämie als Infektionskrankheit. *Journ. of Amer. Med. Assoc.* Chicago. 1915. Vol. LXV. N° 15.

ZIEGLER et JOCHMANN. — Zur Kenntniss der akuten myeloiden Leukämie *Deutsch med. Wochens.* 1907, XXXII, p. 749 751.

ZYPKIN. — Über akute myeloide Leukämie : ein Fall von grüner Färbung der Knochenmarks. *Berlin Klin Woch* 1910, XLVII, p. 2011-2014 et 2063-2066.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
Historique	11
Sang total	15
Sérum	20
Les éléments figurés du sang	27
Les plaquettes sanguines	28
Les globules rouges	30
Les globules blancs	35
Éléments normaux	38
— embryonnaires	44
Situation des leucémies dans le cadre des hémopathies	69
OBSERVATIONS	81
CONCLUSIONS	99
BIBLIOGRAPHIE	107

SAINT-AMAND (Cher), Imp. CLERC-DANIEL
